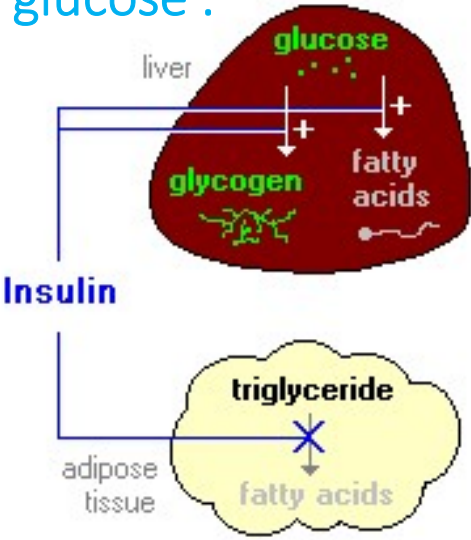


régulation et de métabolisme du glucose :

- **Gluconéogenèse** - Synthèse de glucose à partir de précurseurs non glucidiques, acide lactique, glycérol, acides aminés, glucose de synthèse des cellules hépatiques lorsque les glucides sont épuisés
- **Glycogénèse** - Formation de glycogène, glucose stocké dans le foie et le muscle squelettique sous forme de glycogène, réserve énergétique importante
- **Glycogénolyse** - décomposition du glycogène (polysaccharide) en molécules de glucose (monosaccharide)
- **Glycolyse** - la décomposition du glucose en pyruvate par les cellules pour la production d'ATP



## LE GLUCOSE ET NOTRE CERVEAU

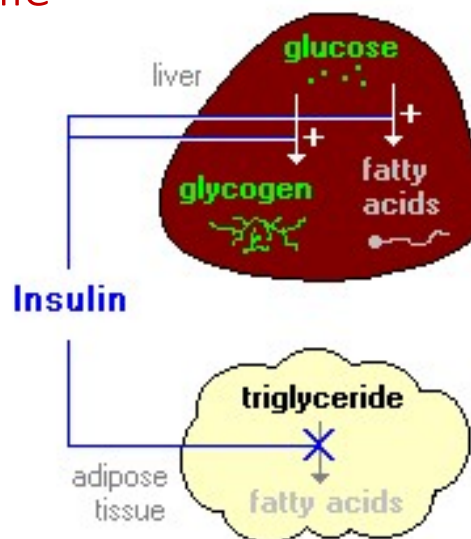
### dopamine

- aliments sucrés active les récepteurs du goût sucré dans la bouche, ce qui entraîne la libération d'une substance chimique appelée **dopamine dans le cerveau**.
- La dopamine est un **neurotransmetteur** [une substance chimique qui transmet des messages entre les nerfs du cerveau].
- Les effets gratifiants de la dopamine se manifestent principalement dans la partie du cerveau impliquée dans le plaisir et la récompense.
- l'abandon du sucre peut être désagréable, tant mentalement que physiquement, ce qui peut rendre difficile pour certains de poursuivre le changement de régime.
- Un autre domaine du cerveau affecté par des **régimes riches en sucre** est l'**hippocampe** [ l'un des centres de la **mémoire**].
  - La recherche montre que les rats ayant une alimentation riche en sucre sont **moins capables de se rappeler** s'ils avaient déjà vu des objets dans des endroits spécifiques auparavant.

3

## Maintenir les niveaux de glycémie

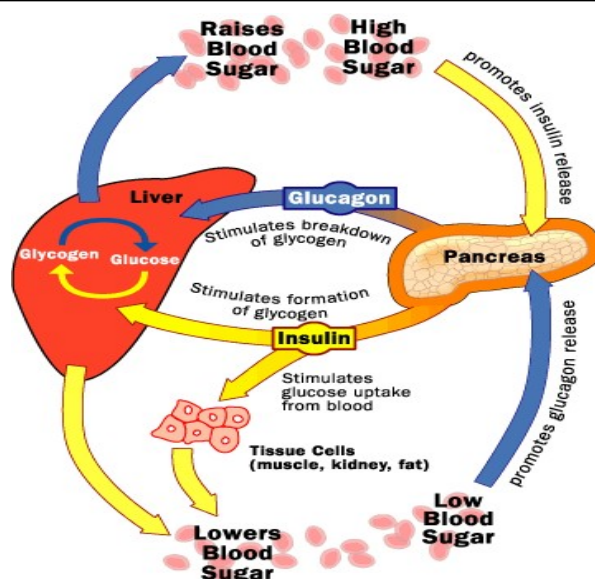
- Après un repas, la glycémie augmente et l'**insuline** est libérée.
  - **insuline:**
    - 1-stimule la **captation du glucose par les cellules** et
    - 2- incorporation de glucose dans le **glycogène** par :
      - a. **activation** de la **glycogène synthase/GS** et
      - b. **inactivation** de la **glycogène phosphorylase/GP**
- Lorsque la glycémie chute :
- **1-activation de la glycogène phosphorylase/GP** = GP<sub>a</sub> (glycogène phosphorylase-a) est activé = **stimulation de la dégradation du glycogène** pour augmenter la glycémie
- 2- l'**inactivation de la glycogène synthase** = GS<sub>b</sub> (glycogène synthase-b) est formée (**arrêt de la synthèse du glycogène**)



4

## Glucagon :

- Les effets du glucagon sont **opposés à ceux de l'insuline.**
- **contrairement à la nature de dépôt de glucose de l'action de l'insuline, le glucagon agit comme une hormone mobilisant le glucose.**
- des concentrations élevées de glucose plasmatique stimulant la sécrétion d'insuline par les cellules bêta pancréatiques, inhibent la sécrétion de glucagon,
- tandis que de faibles concentrations plasmatiques de glucose représentent l'un des stimuli de sécrétion de glucagon les plus puissants.
- L'insuline et le glucagon travaillent en synergie afin de conserver les concentrations de glucose sanguin à un taux normal.



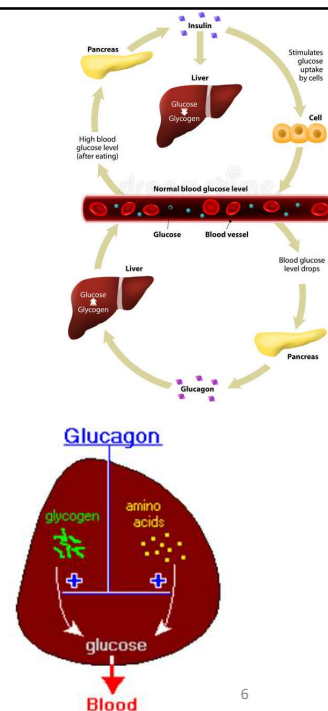
**Le pancréas : Les cellules alpha produisent du glucagon. Les cellules bêta produisent de la pro-insuline.**

5

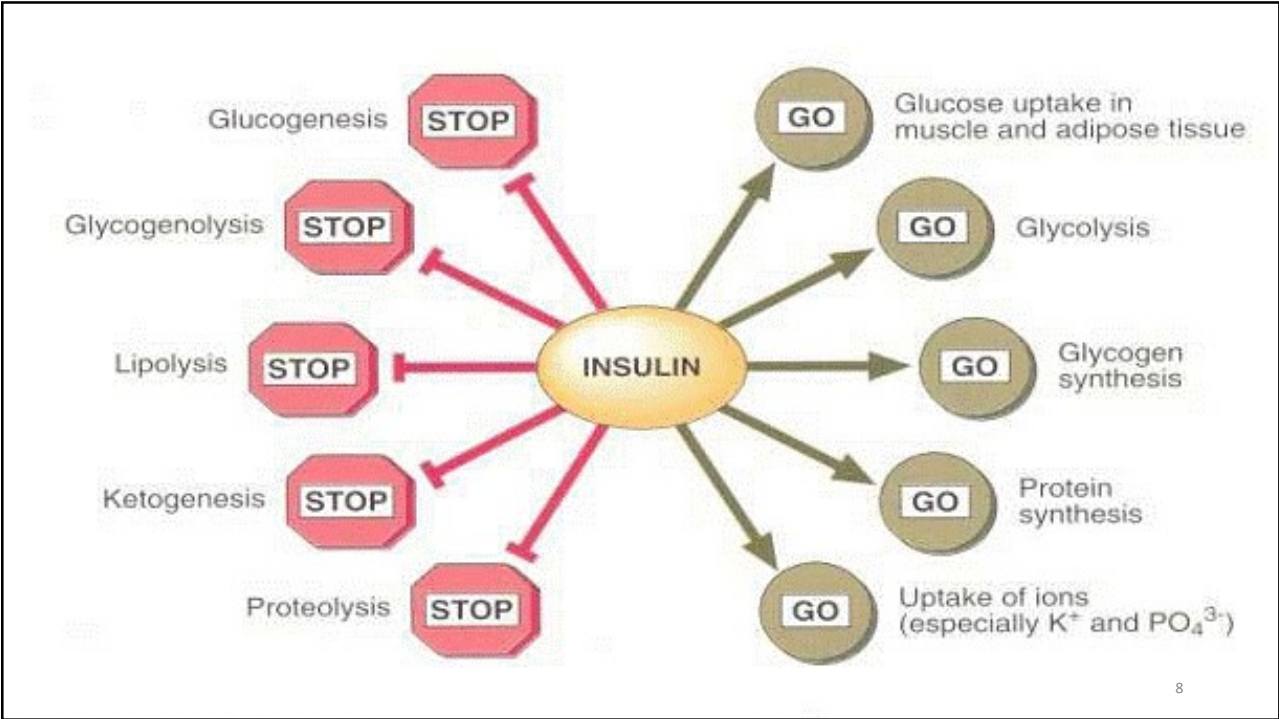
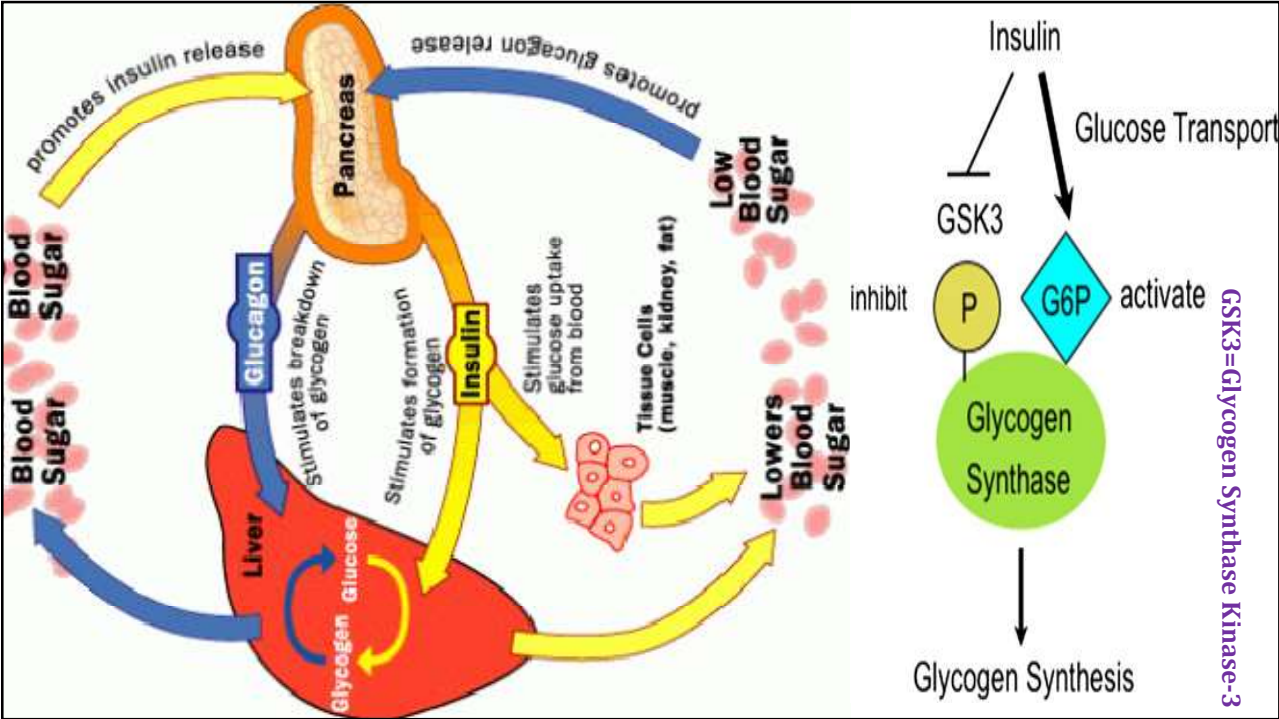
## Le rôle du glucagon

Les effets du glucagon sont à l'opposé des effets induits par l'insuline

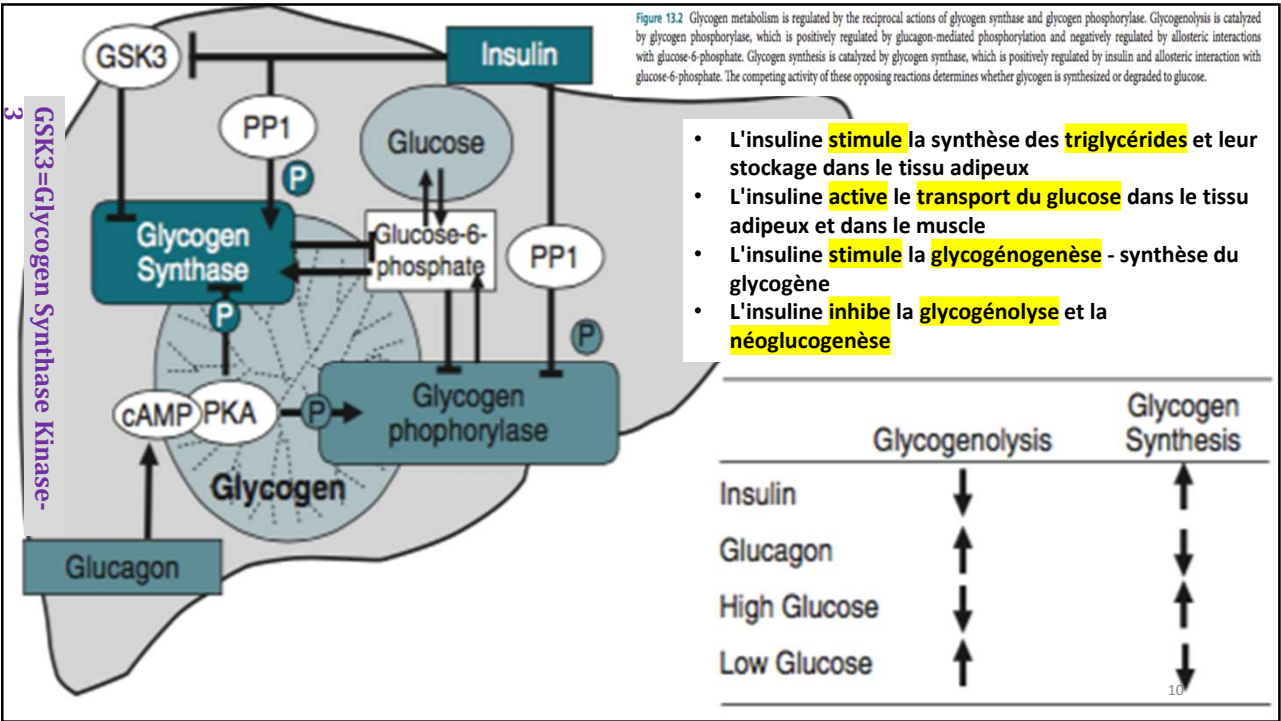
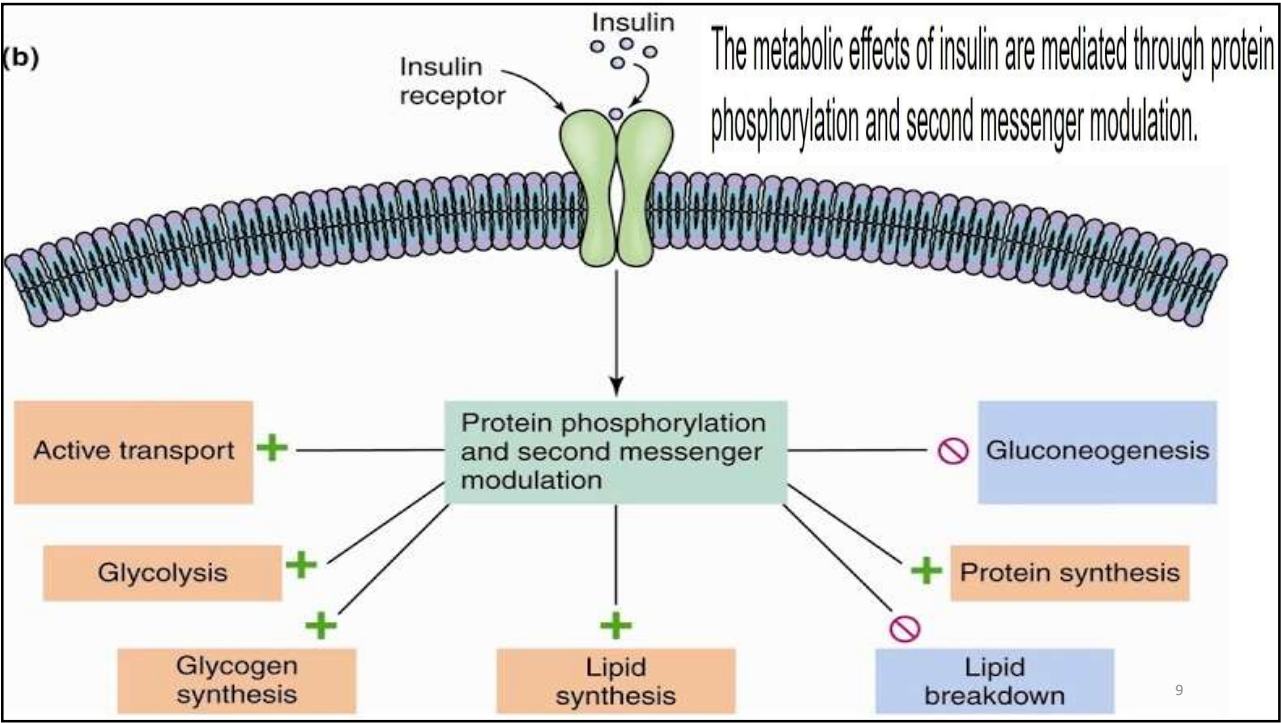
- Le glucagon joue un rôle actif en permettant au corps de réguler l'utilisation du glucose et des graisses.
- Le glucagon est libéré en réponse à de faibles niveaux de glucose dans le sang et à des événements où le corps a besoin de glucose supplémentaire, comme en réponse à un exercice vigoureux.
- **Lorsque le glucagon est libéré, il peut effectuer les tâches suivantes :**
  1. Stimuler le foie pour décomposer le glycogène à libérer dans le sang sous forme de glucose
  2. Activer la gluconéogenèse, la conversion des acides aminés en glucose
  3. Décomposer les graisses stockées (triglycérides) en acides gras pour les utiliser comme carburant par les cellules

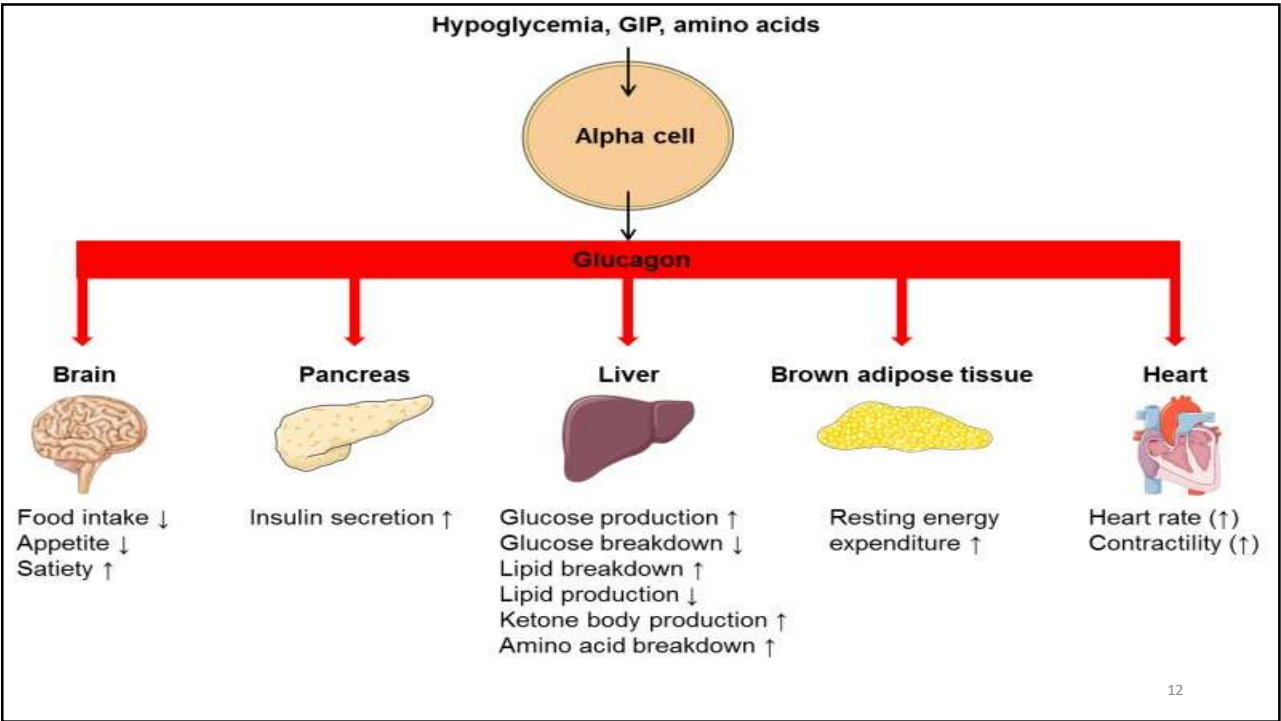
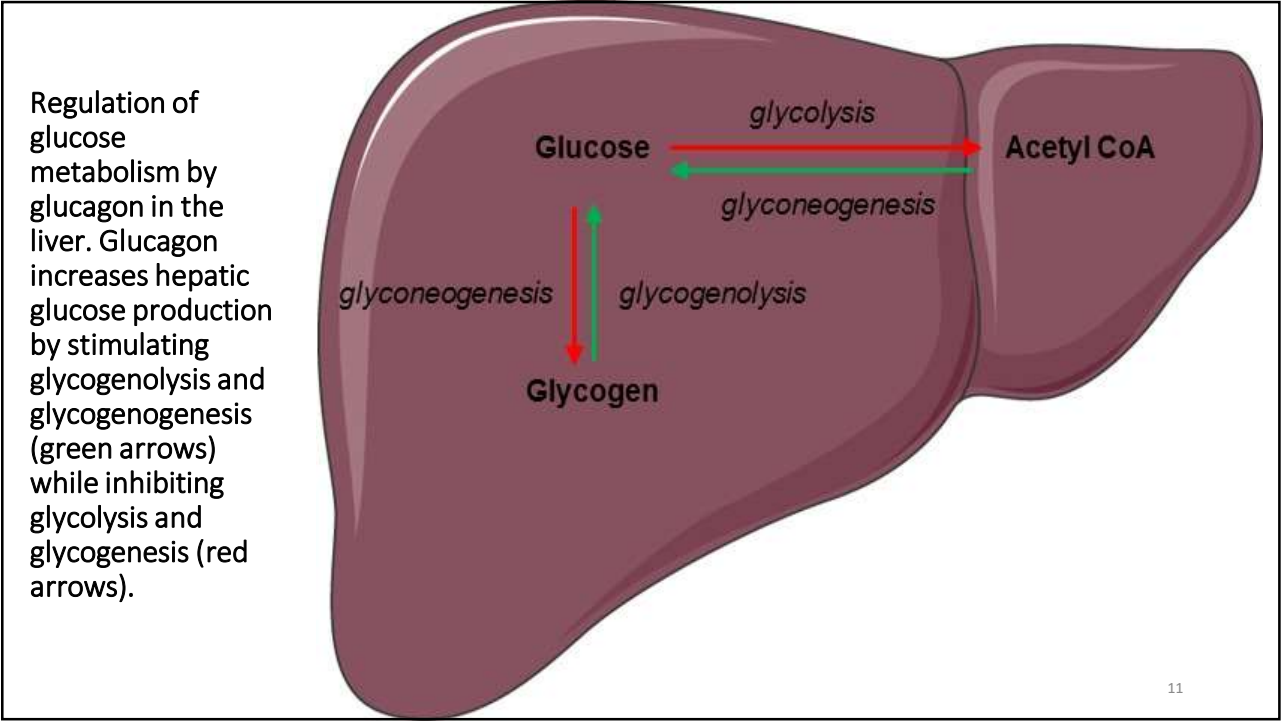


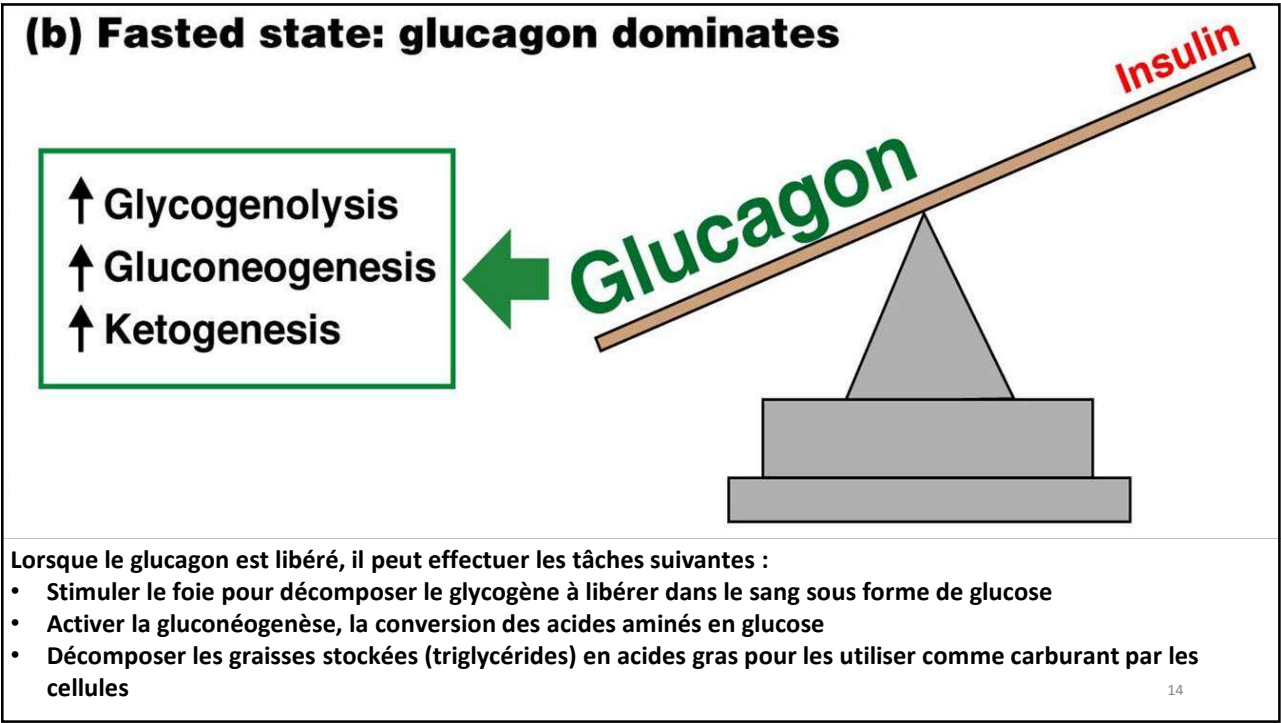
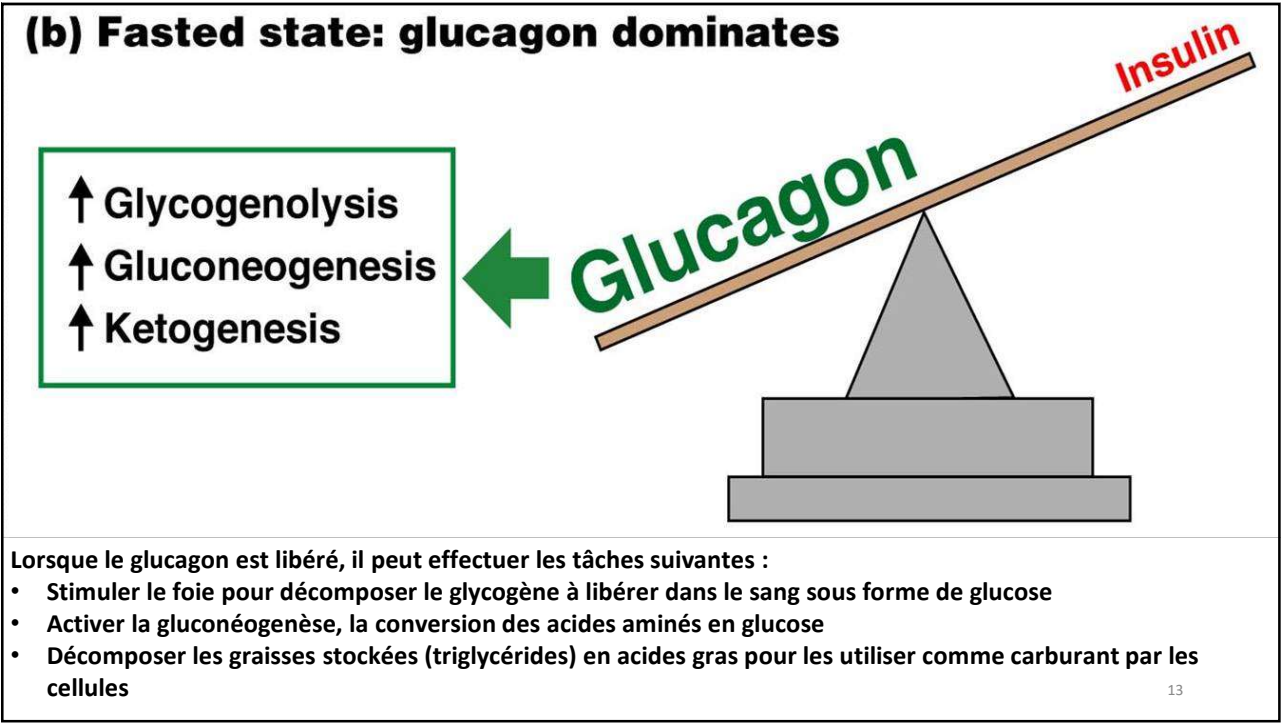
6

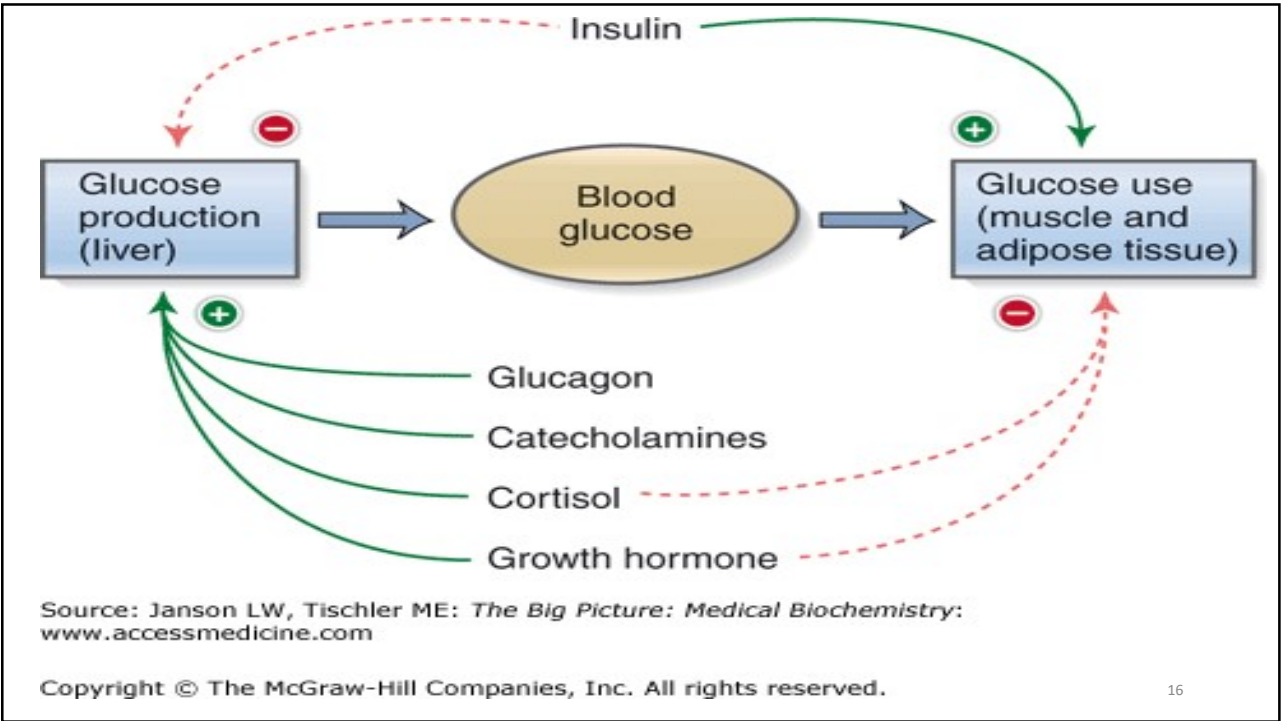
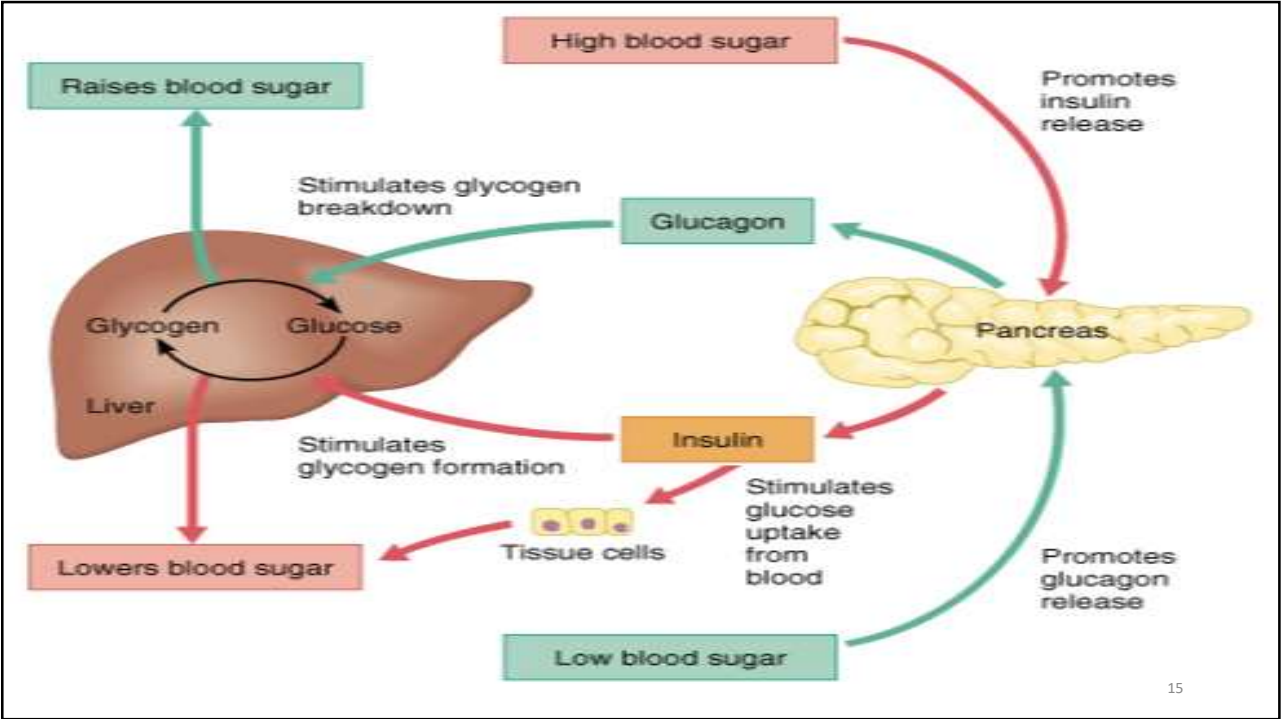




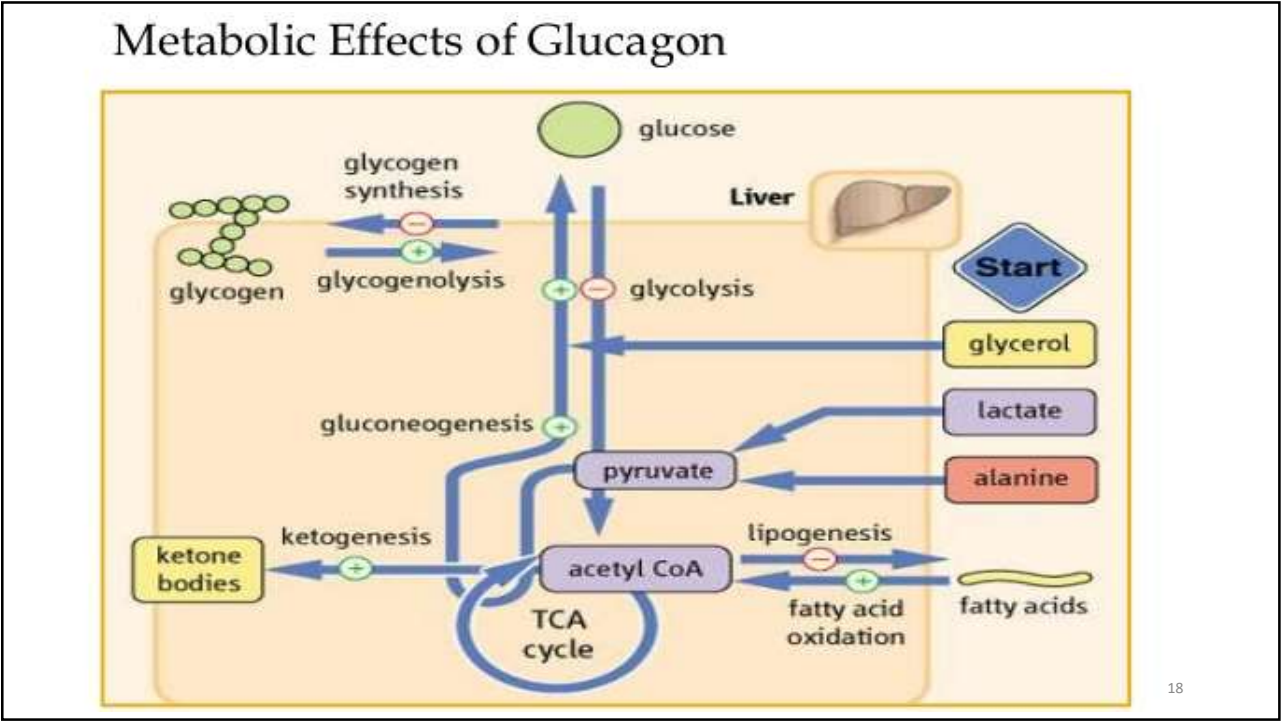
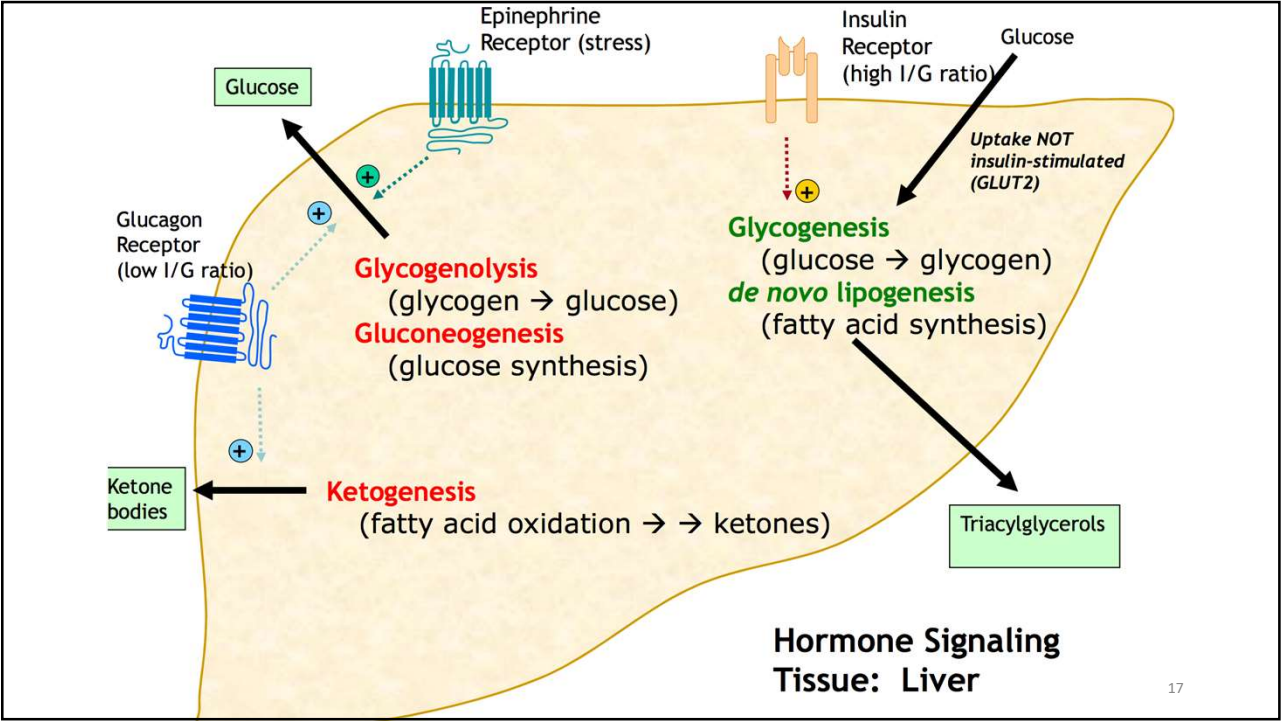


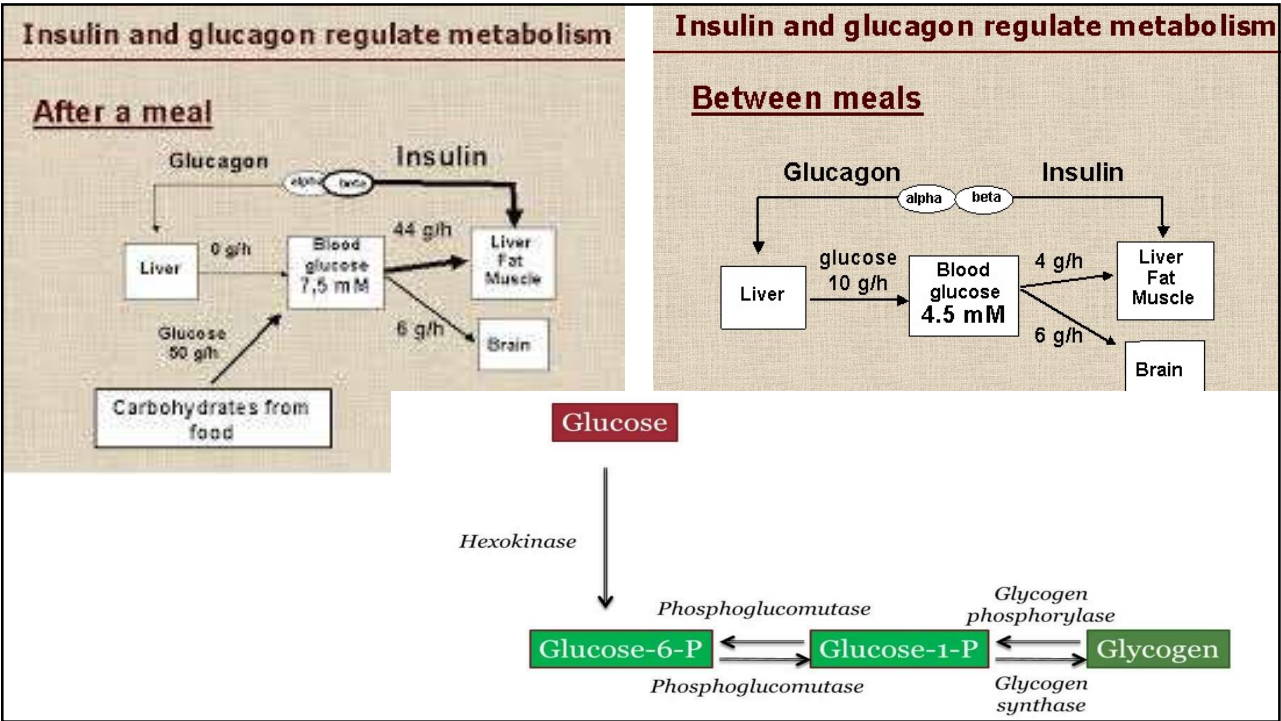
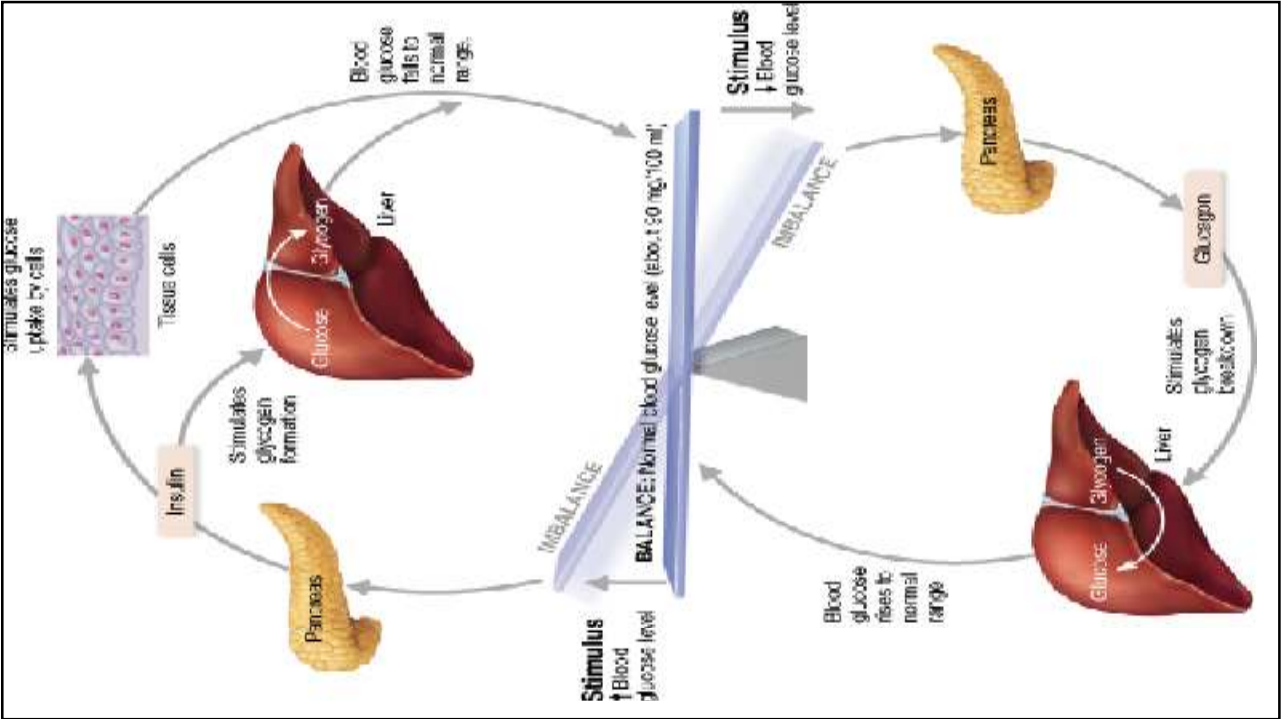


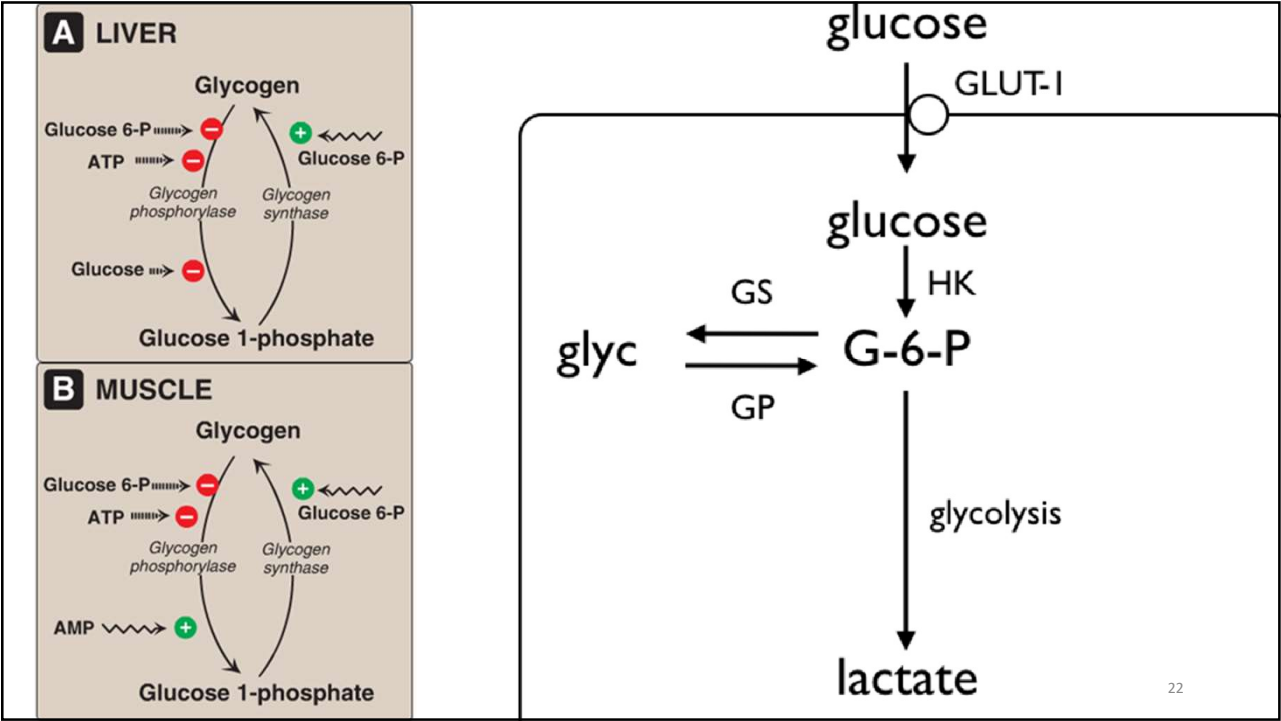
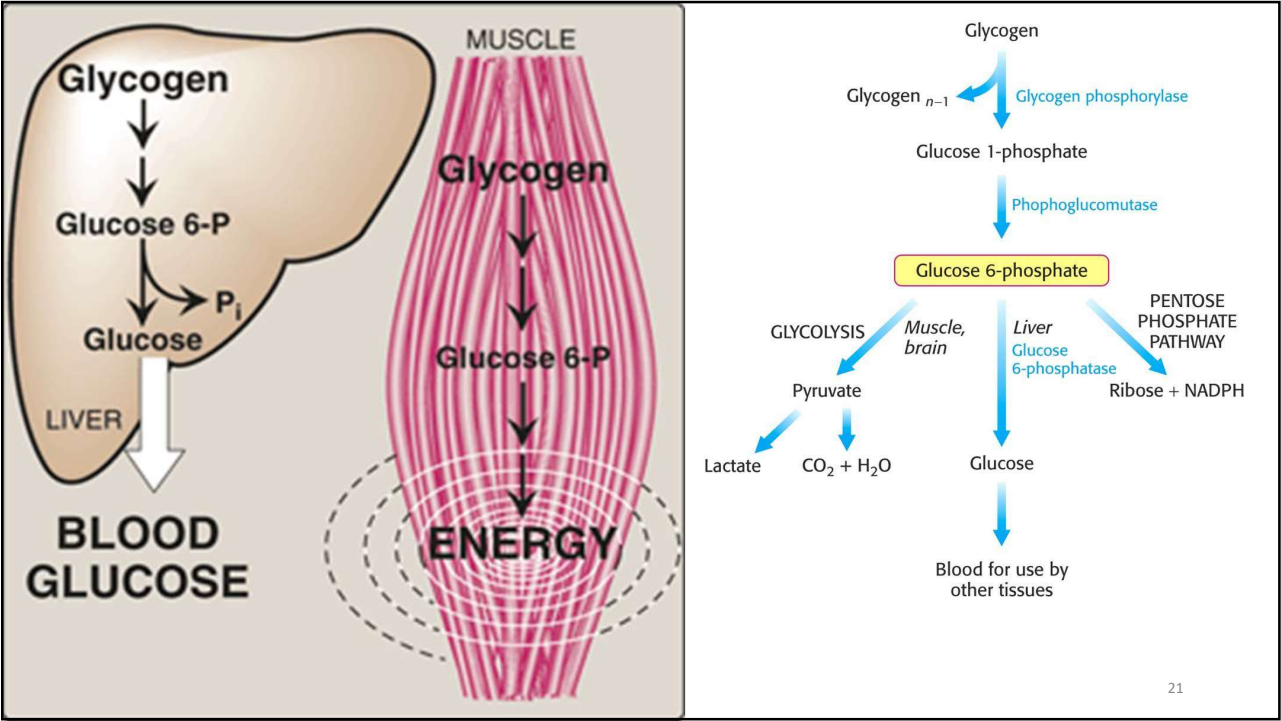


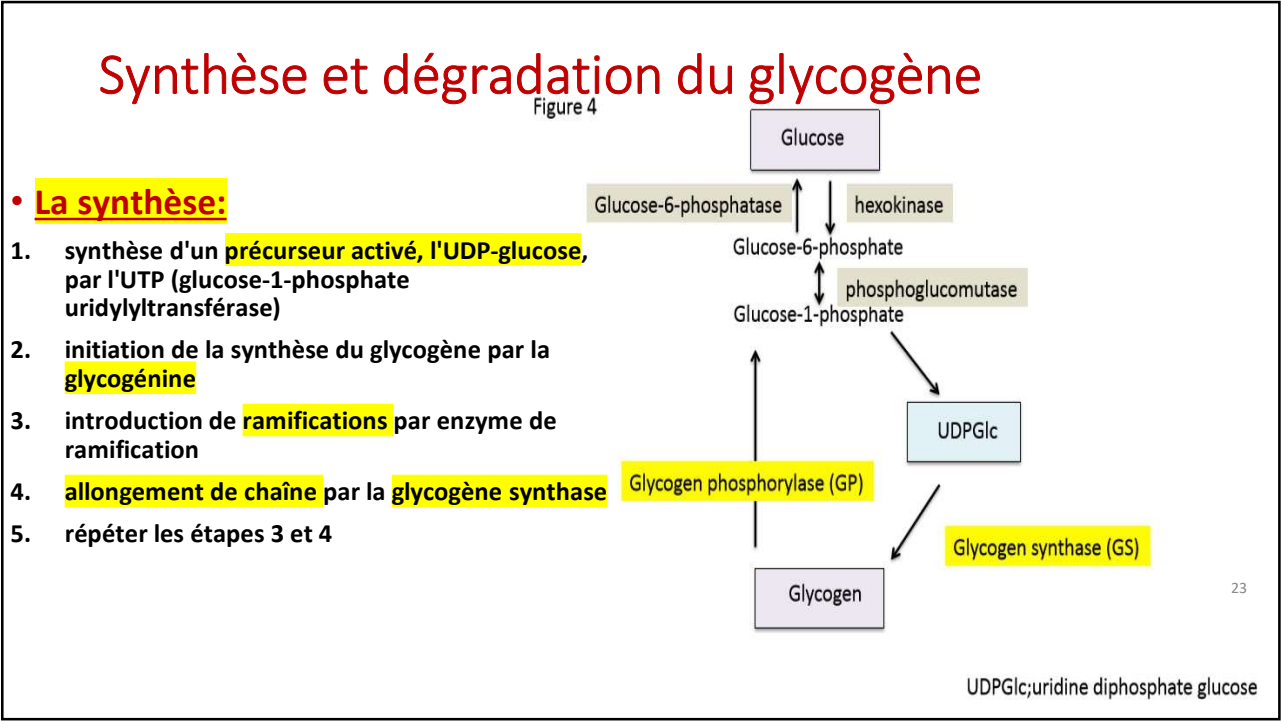








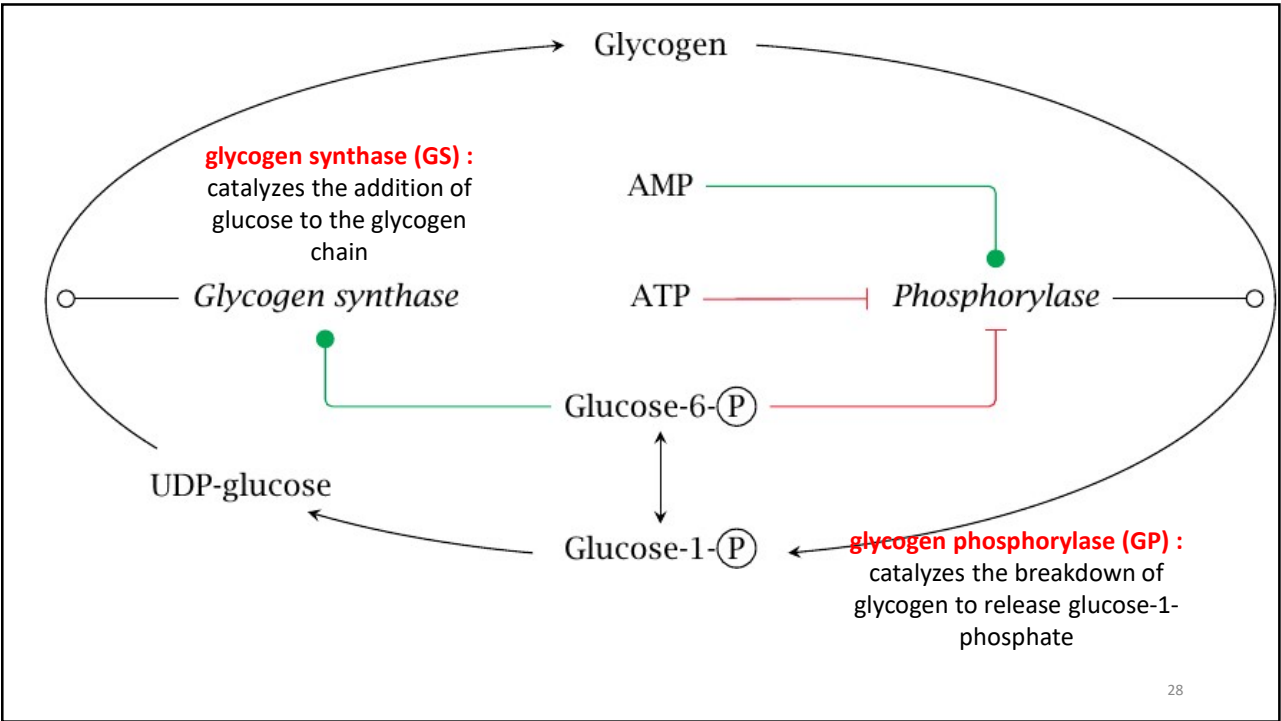
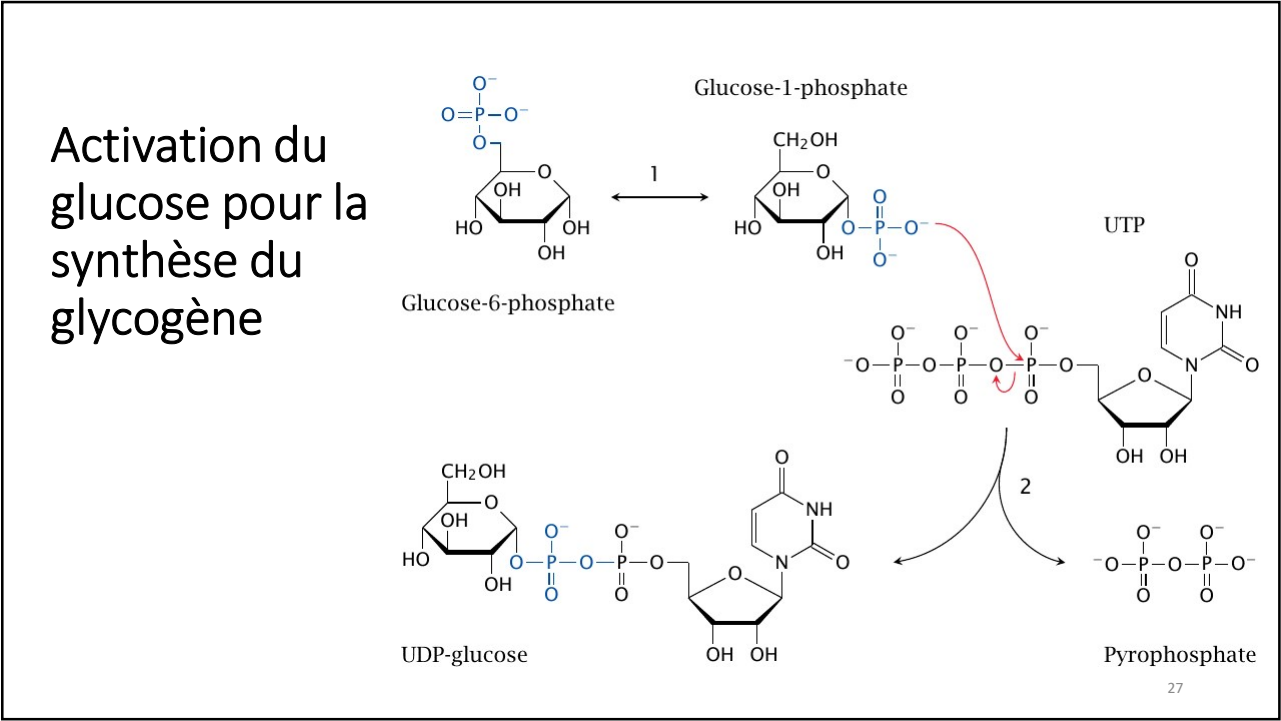


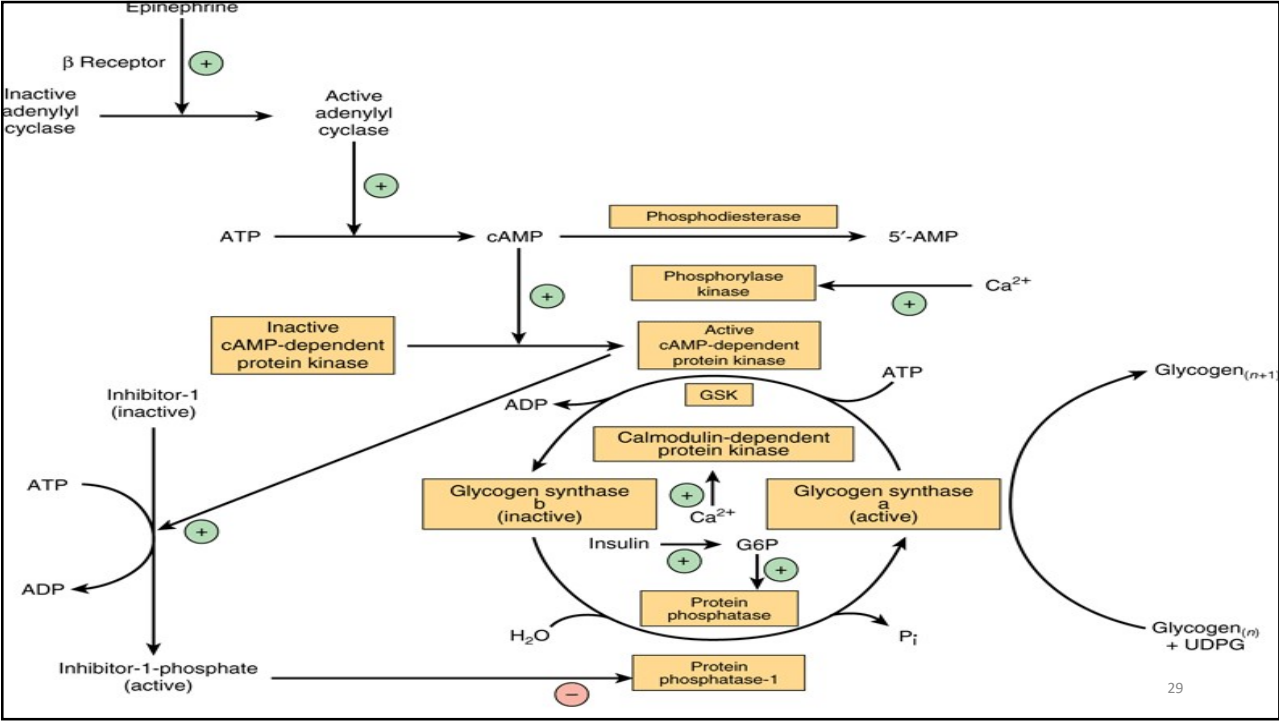




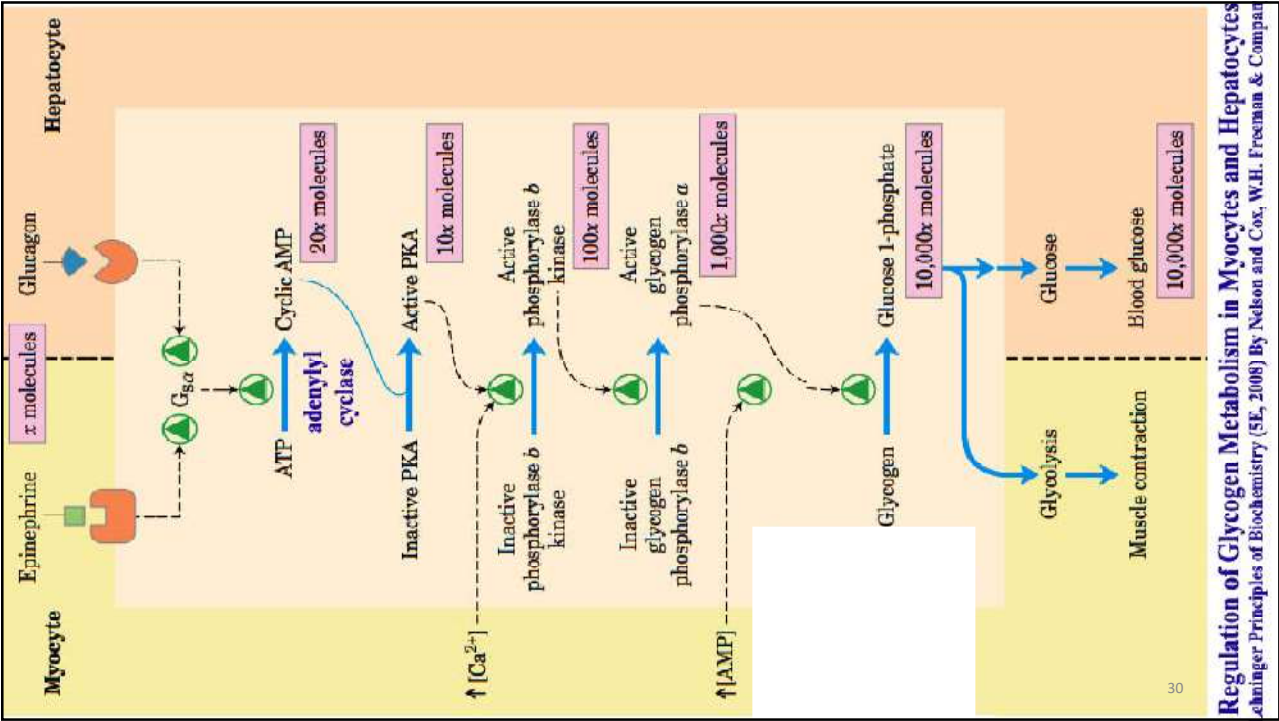
## 25

- 26



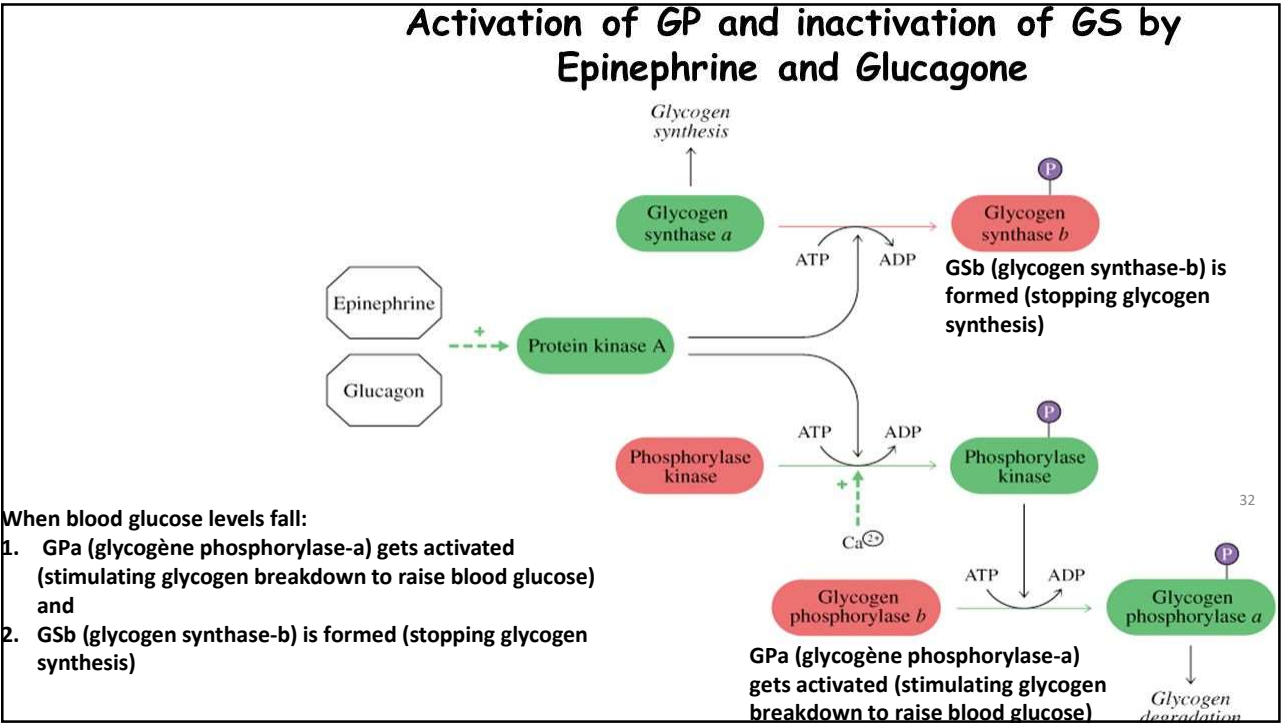
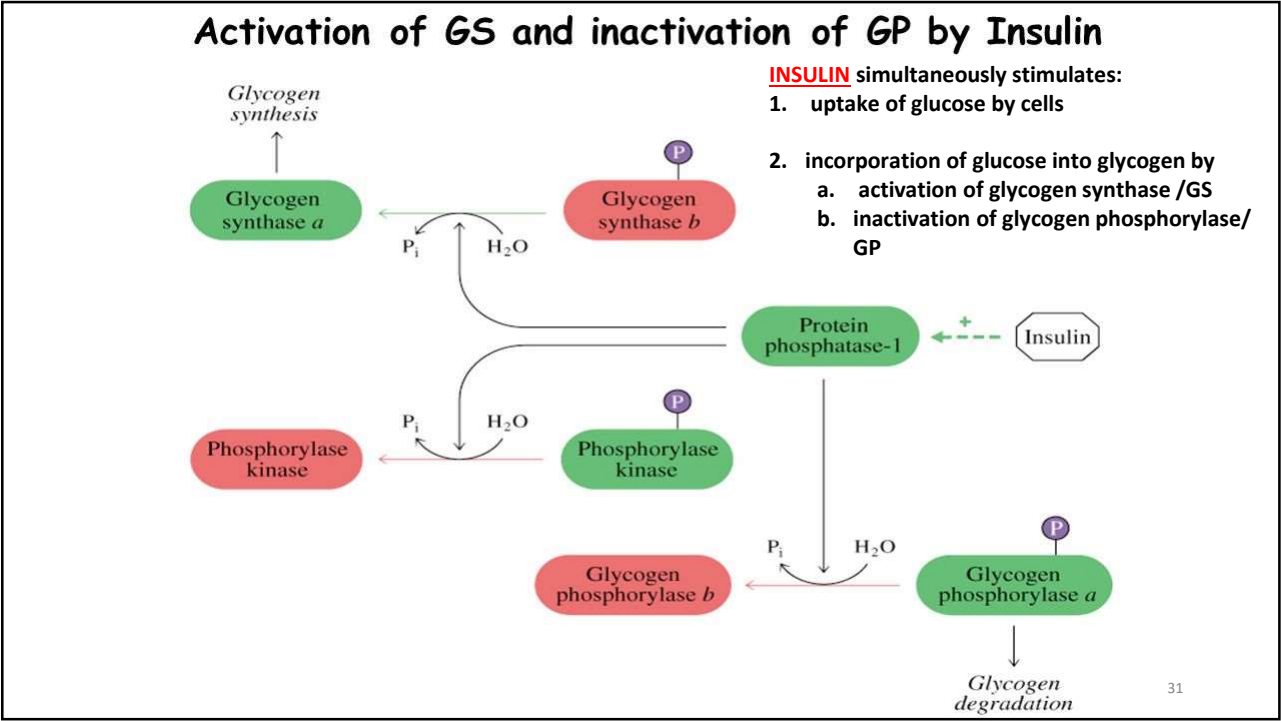


29

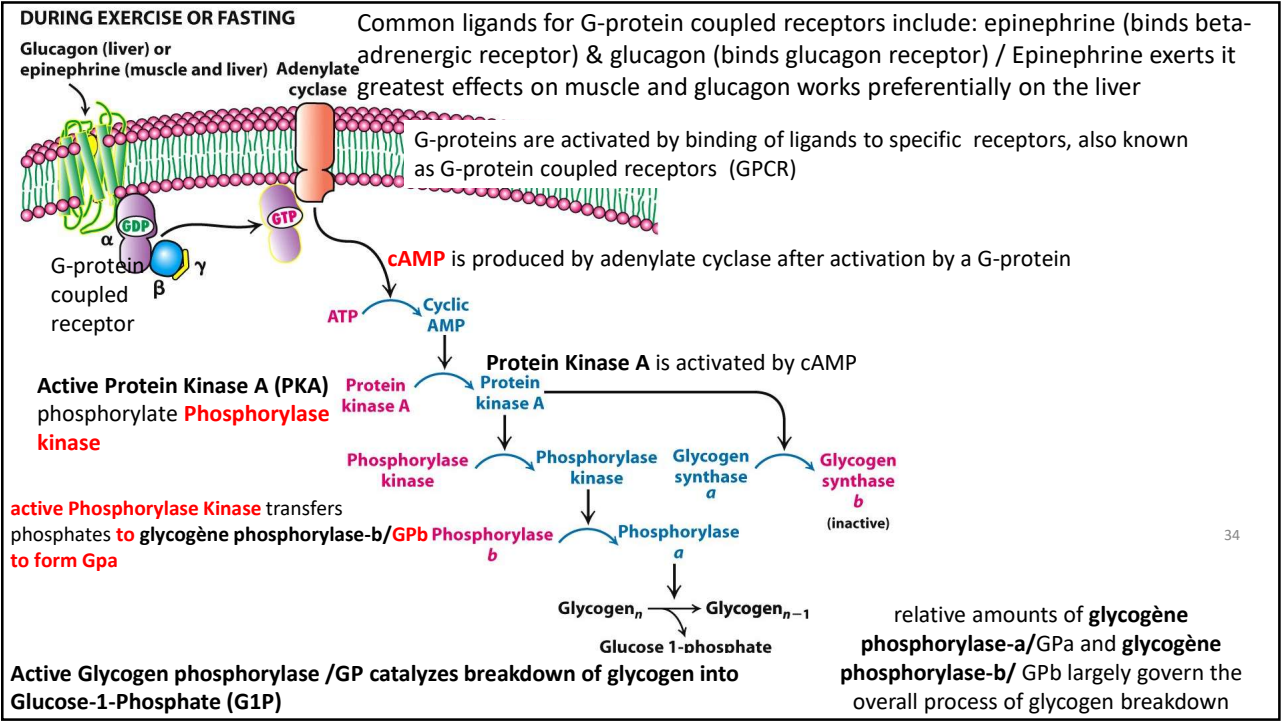
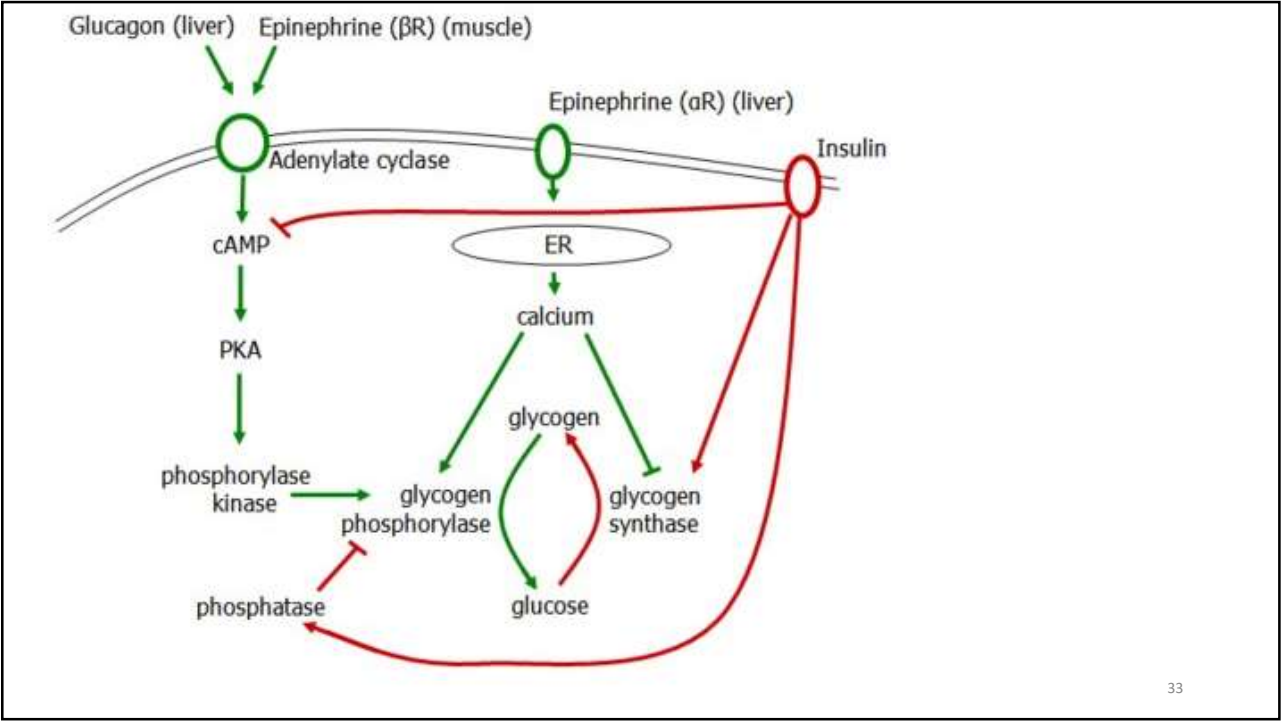


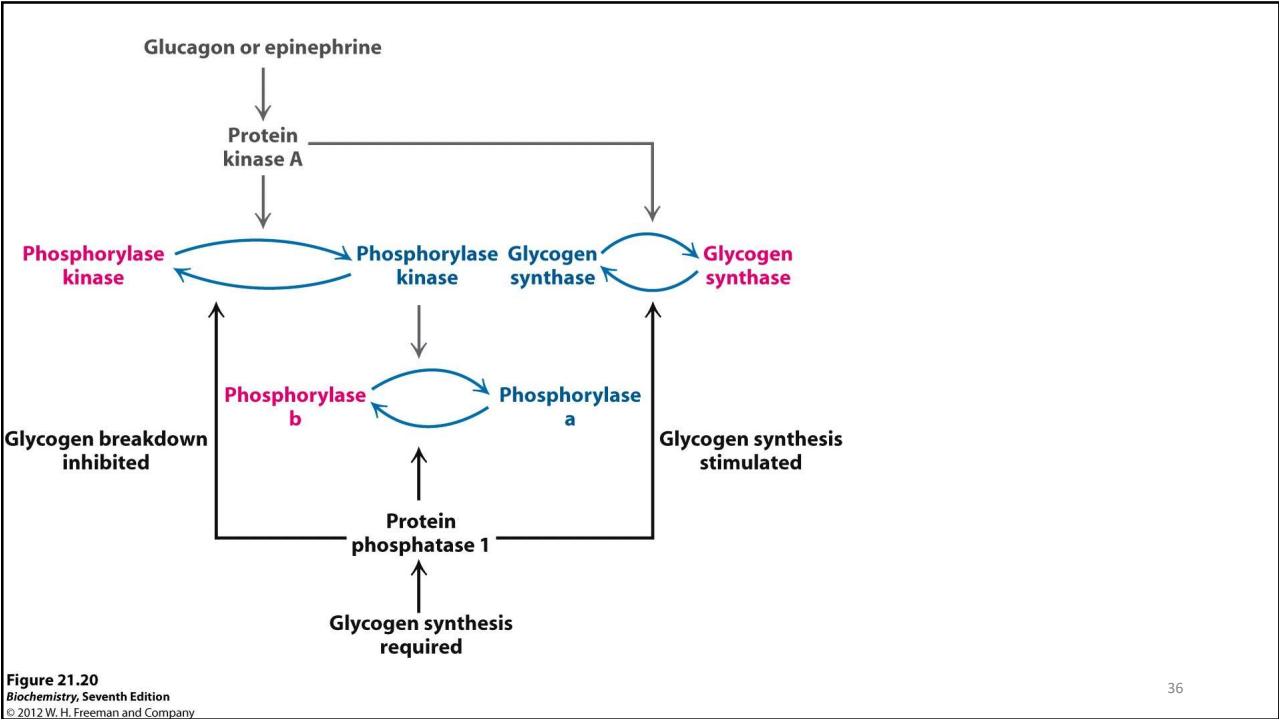
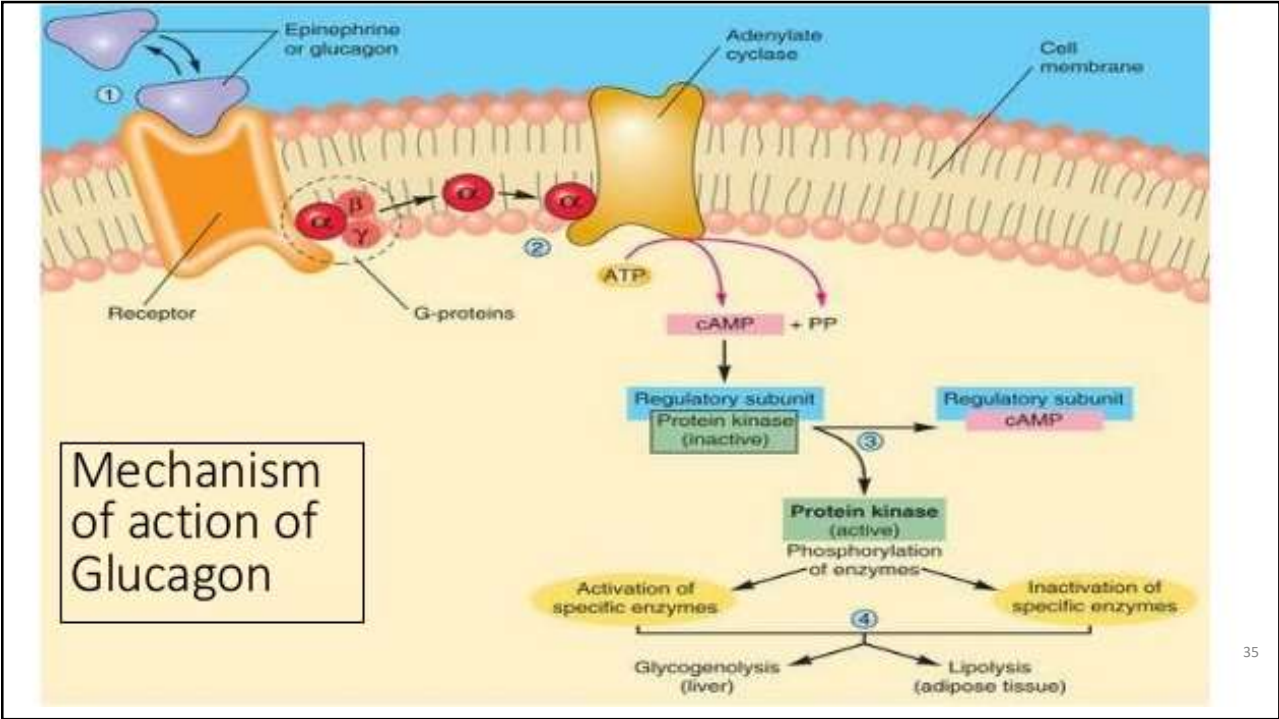
30

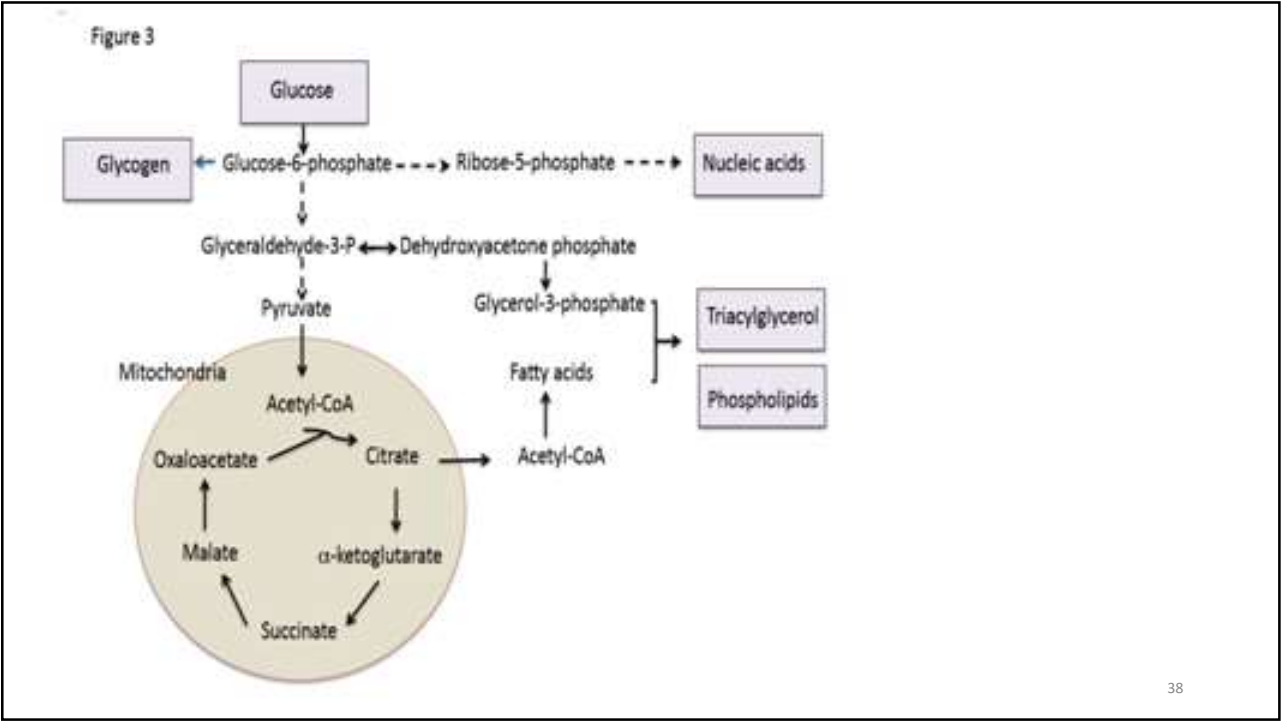
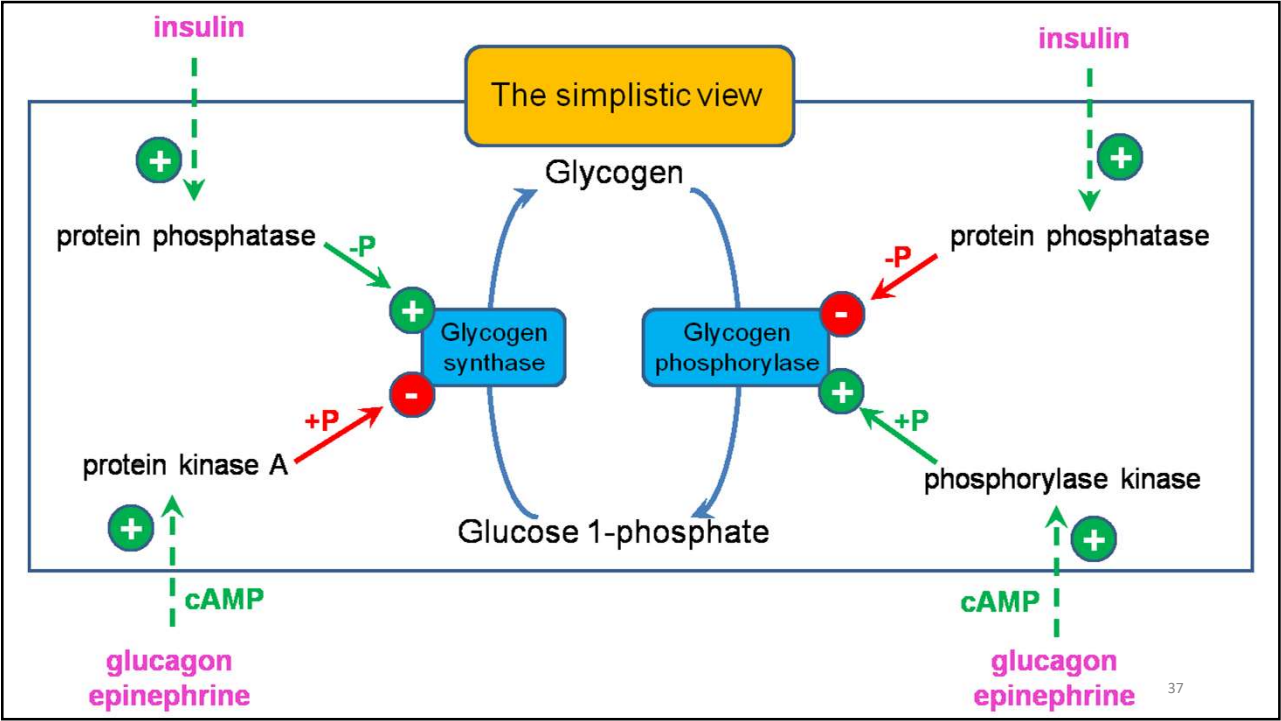
**Regulation of Glycogen Metabolism in Myocytes and Hepatocytes**  
Lehninger Principles of Biochemistry (5E, 2008) By Nelson and Cox, W.H. Freeman & Company

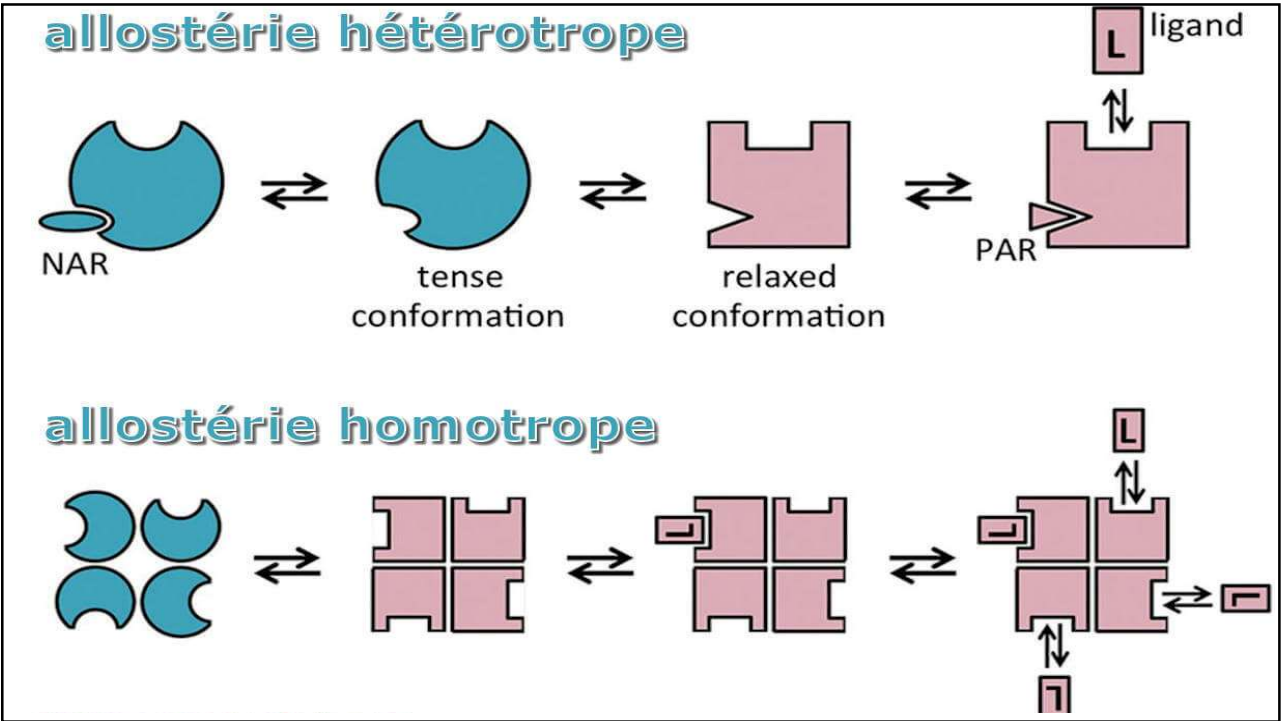
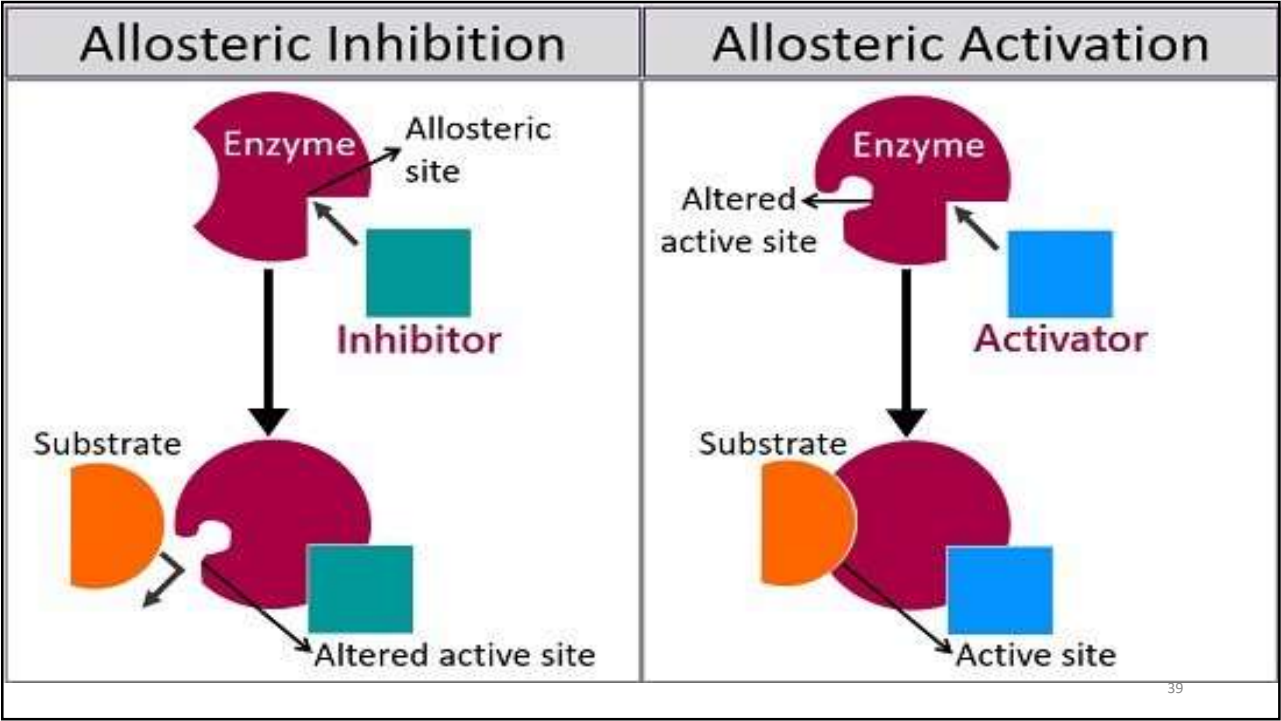




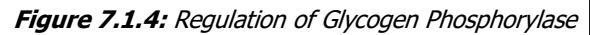


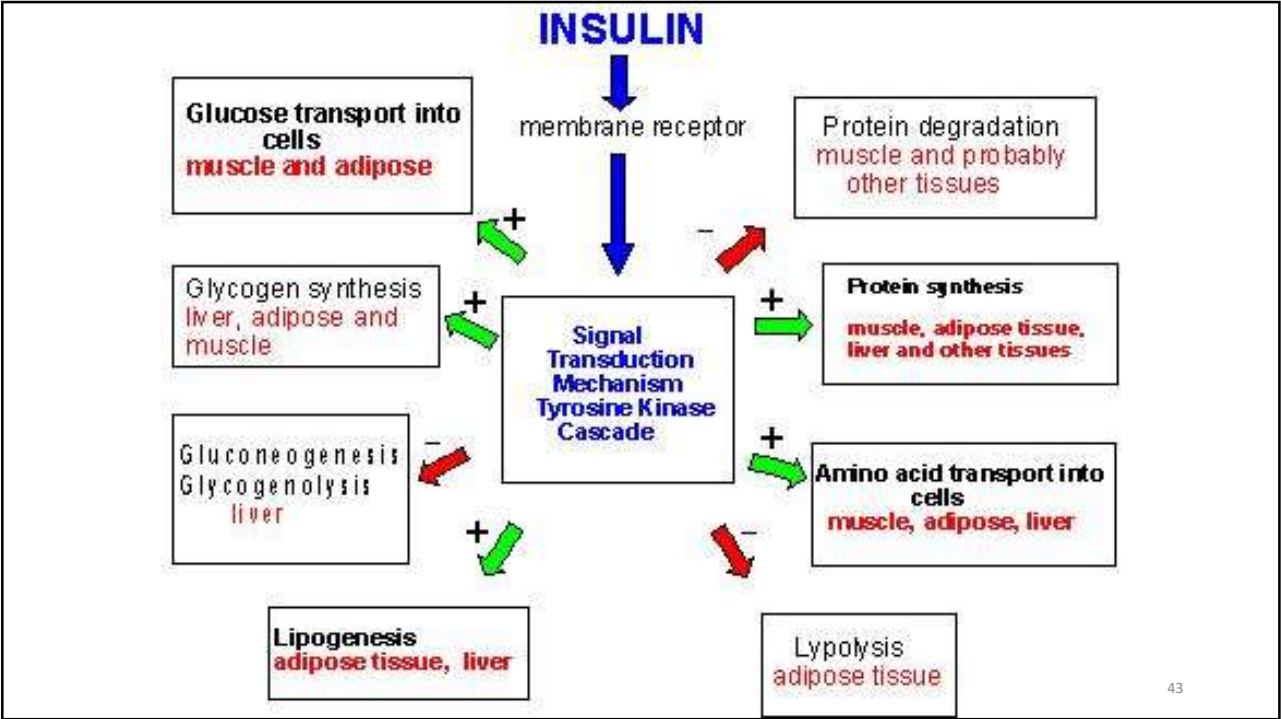




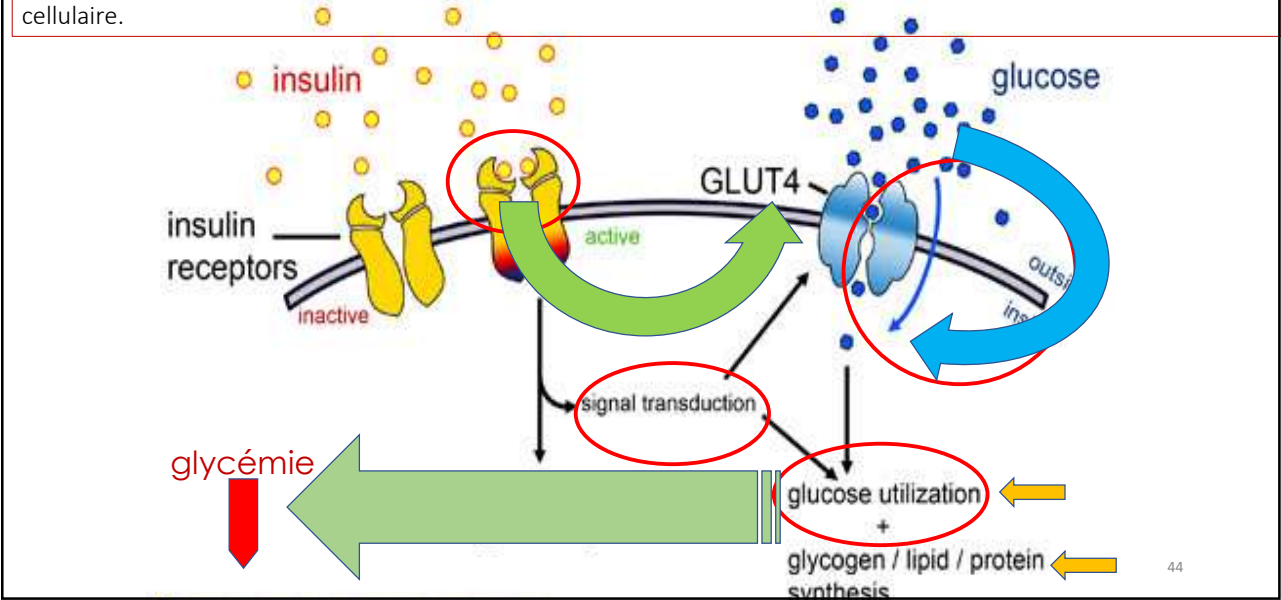


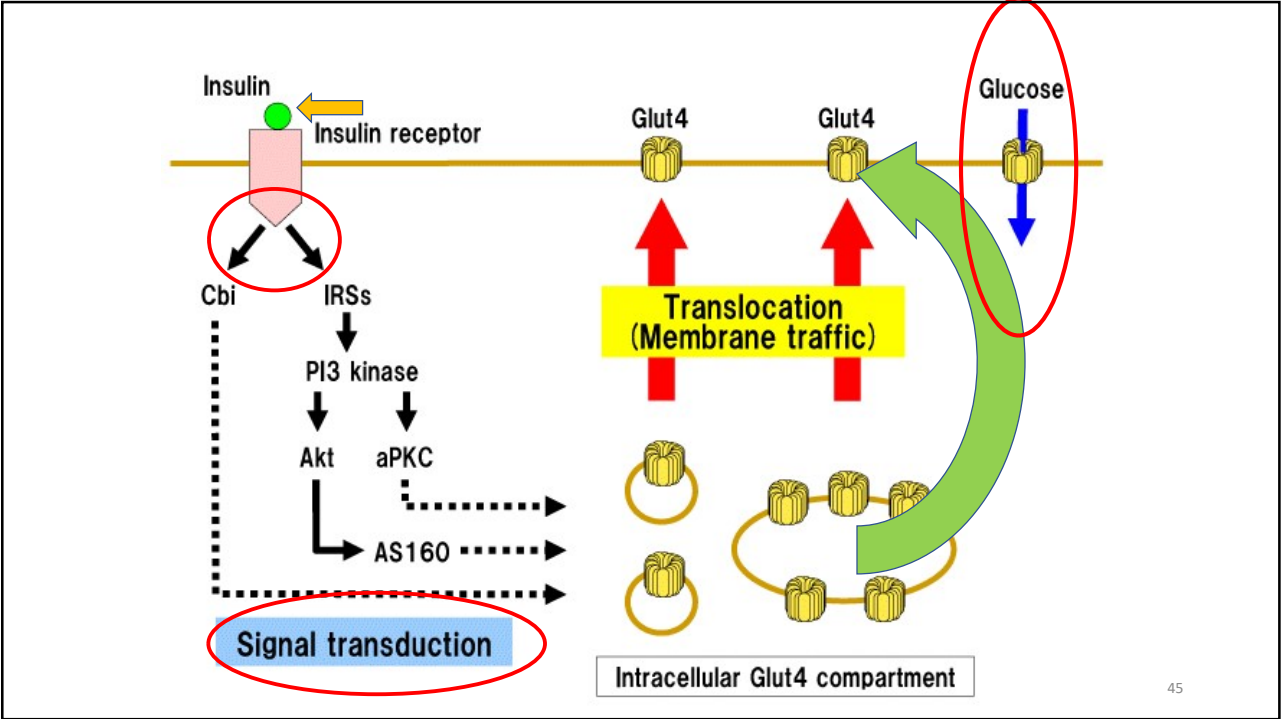




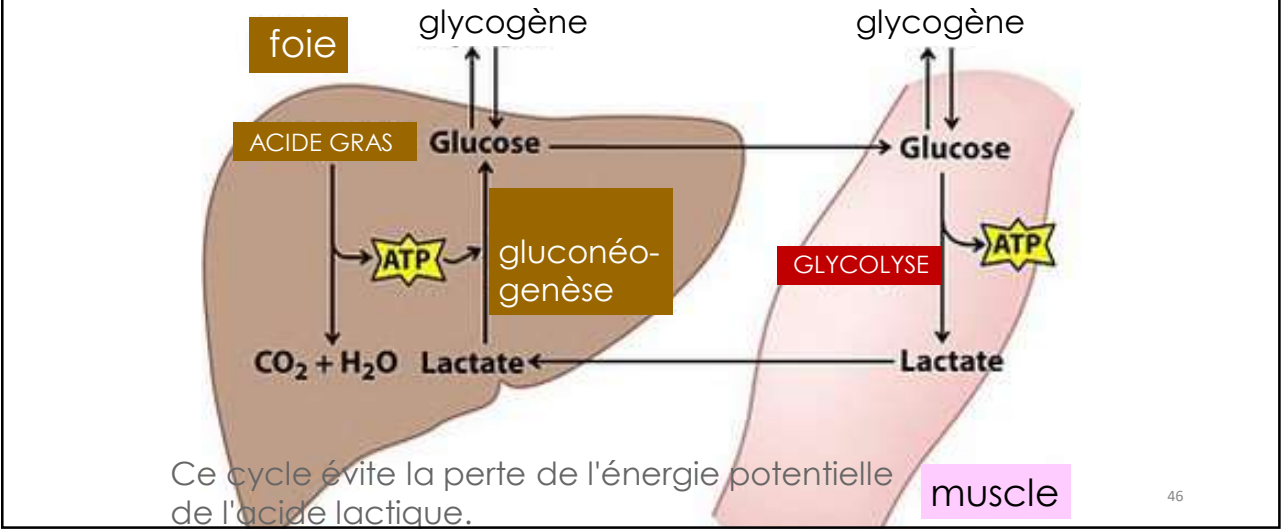


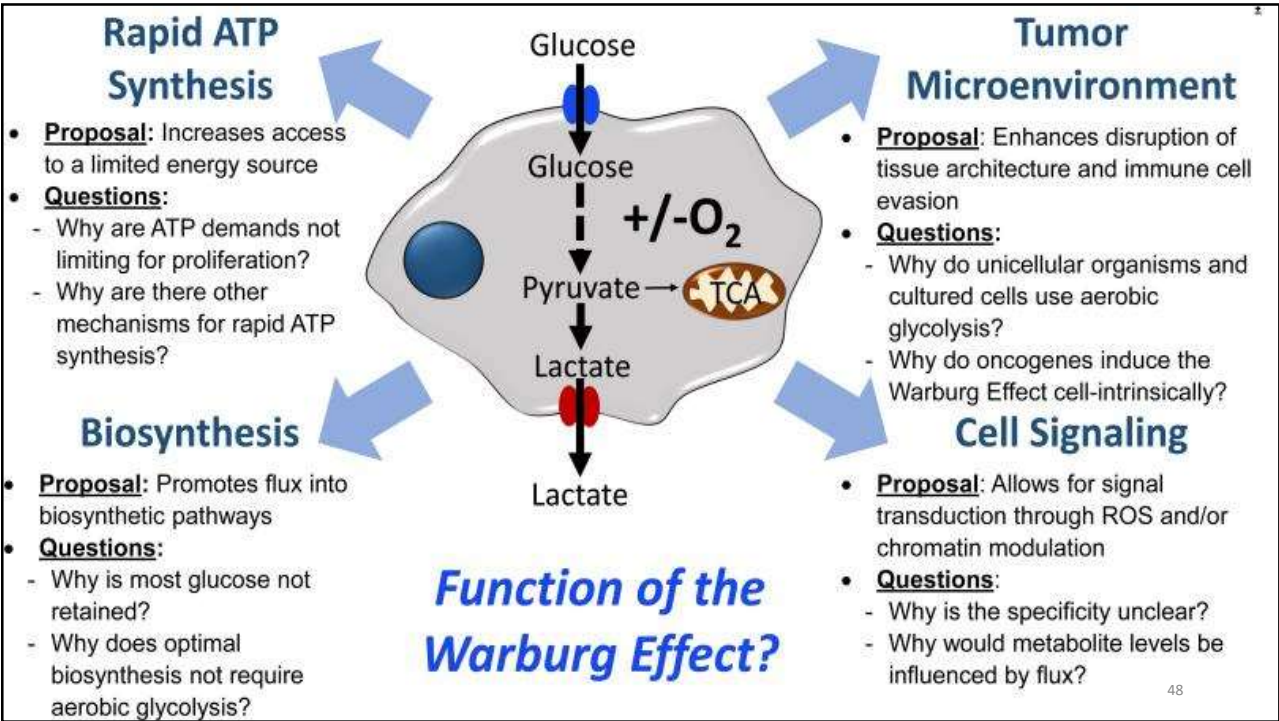
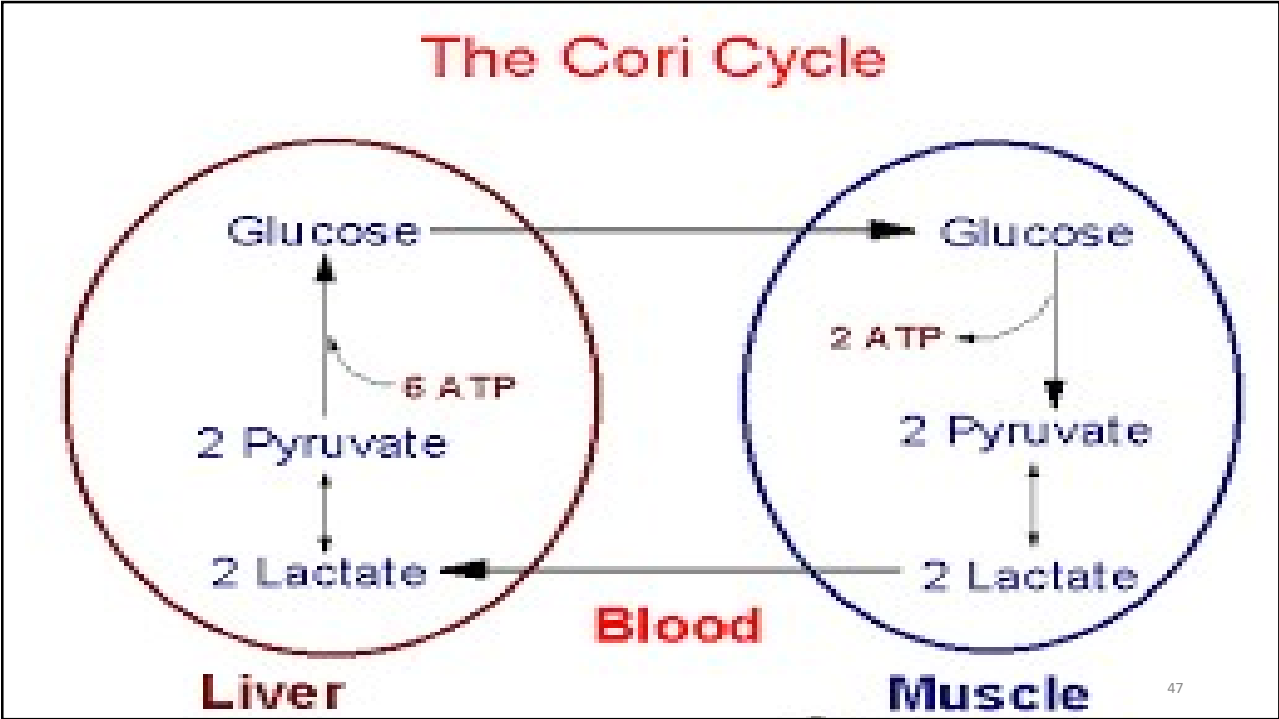
Après un repas, la sécrétion d'insuline par le pancréas facilite l'élimination du glucose de la circulation sanguine. L'un des principaux événements de ce processus de régulation est la stimulation de l'entrée du glucose dans les cellules musculaires et adipeuses. Ceci est médié par la translocation du transporteur de glucose GLUT4 d'un magasin intracellulaire à la surface cellulaire.

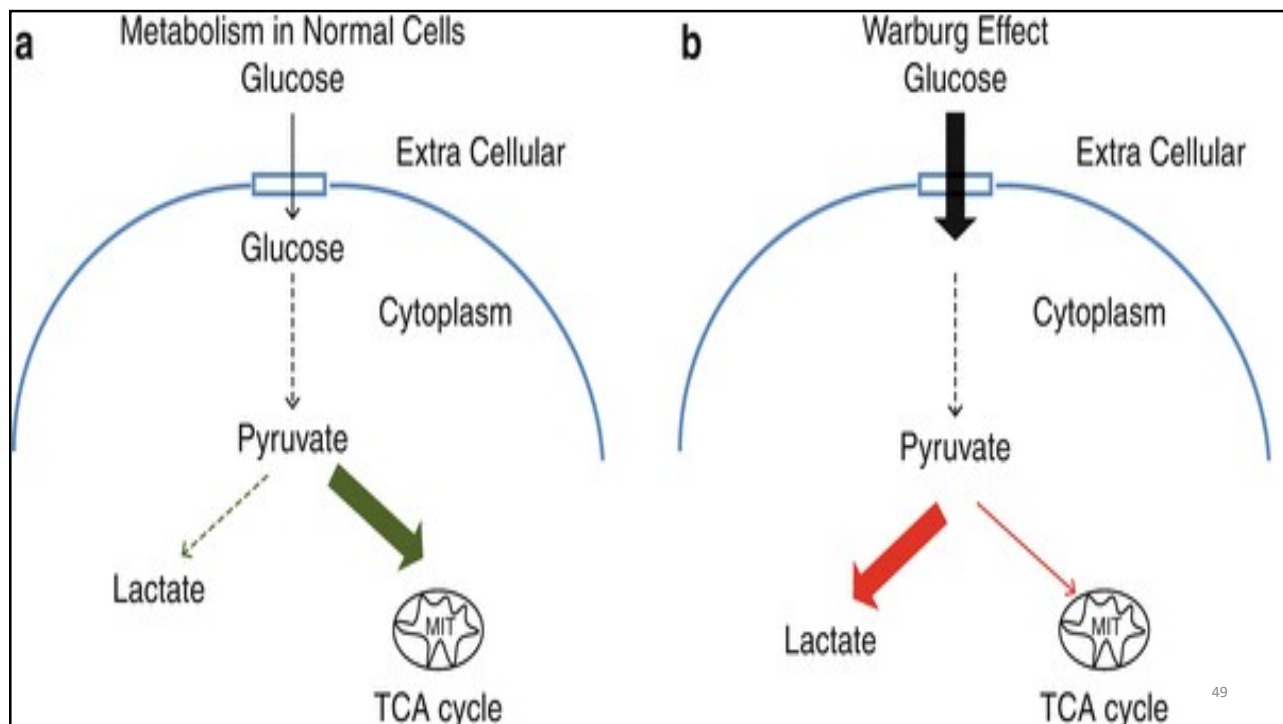




**Le cycle de Cori** est une voie métabolique qui consiste en la dégradation du glucose en acide lactique dans le muscle, puis en la réaction inverse dans le foie, c'est-à-dire la transformation de l'acide lactique en glucose puis en glycogène (gluconéogenèse/glycogénogenèse).







### Une alternative à la glycolyse est la voie des pentoses phosphates :

- La voie des pentoses phosphates ou shunt de l'hexose monophosphate [HMP] est une voie métabolique étroitement liée à la glycolyse, au cours de laquelle le glucose est utilisé pour générer du **ribose** [nécessaire à la biosynthèse des nucléotides. De plus, le **pouvoir réducteur** est également obtenu sous forme de **NADPH** qui sera utilisé comme coenzyme d'enzymes du métabolisme anabolique.
- La voie des pentoses phosphates est également située dans le cytosol.
- Sa **fonction principale** est de fournir un apport de **sucres pentoses**, essentiels à la synthèse des nucléotides et des acides nucléiques, et de la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (**NADPH**), une forme phosphorylée de NADH utilisée dans diverses voies de biosynthèse.
- La voie **commence** avec le **glucose-6-phosphate** et forme finalement deux molécules de **NADPH** et une molécule de **ribose-5-phosphate**.
  - L'excès de **ribose-5-phosphate, non nécessaire** à la synthèse des nucléotides, est **renvoyé dans la voie glycolytique** sous forme de fructose-6-phosphate et de glycéraldéhyde-3-phosphate.
- La voie des pentoses phosphates **n'utilise ni ATP ni oxygène**; que le glucose soit métabolisé par cette voie ou via la voie glycolytique semble dépendre de l'engagement de la cellule dans la biosynthèse.
- La voie des pentoses phosphates est particulièrement important dans le foie.

50



### voie des pentoses phosphates: un pont entre les voies anabolique et catabolique de glucose

- voie des pentoses phosphates, également connu sous le nom de shunt de l'hexose monophosphate [*Hexose Monophosphate Shunt (HMS)*] ou voie du phosphogluconate, est une voie unique utilisée pour créer des produits essentiels à l'organisme.
- Le processus métabolique de la voie des pentoses phosphates est **régulé par l'insuline**, a une double fonction, puisque le **glucose est utilisé pour former le NADPH**, alors qu'il peut également être transformé en **d'autres composants du métabolisme, en particulier les pentoses**.
- La voie des pentoses phosphates a à la fois des **phases oxydantes non réversibles** et des **phases non oxydantes réversibles**.
  1. phase oxydante : le **NADPH** est généré.
  2. Phase non oxydante : le **pentose-phosphate** et **autres monosaccharides-phosphate** sont synthétisés.
- Le shunt HMP ou **pentoses phosphates** est une voie alternative à la glycolyse et est utilisé pour produire du **ribose-5-phosphate** et du **NADPH**.
- voie des pentoses phosphates génère:
  1. du **NADPH** pour la **biosynthèse** réductrice des **lipides** et sont également responsables du maintien d'un milieu réducteur dans la cellule [pour lutter contre l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène produites par la mitochondrie]
  2. **ribose** pour la biosynthèse des nucléotides et des acides nucléiques.

51

### relations entre la voie de la glycolyse et la voie des pentoses phosphates

- Le **glucose 6-phosphate** est à la fois le **substrat** de la voie des **pentoses phosphates** et de la **glycolyse**
  - le choix relatif entre ces deux voies dépend des exigences cellulaires ponctuelles en énergie métabolique (ATP) et en précurseurs biosynthétiques (NADPH et ribose 5-phosphate).
- **en fonction des besoins cellulaires, le métabolisme du glucose 6-phosphate peut être suivi dans quatre situations différentes:**
  - **glycolyse est ralentie lorsque la charge énergétique est élevée,**
  - **voie des pentoses phosphates est inhibée par une concentration élevée de NADPH et par les intermédiaires de la biosynthèse des acides gras.**

voie des pentoses phosphates, également connu sous le nom de shunt de l'hexose monophosphate [*Hexose Monophosphate Shunt (HMS)*] ou voie du phosphogluconate, est une voie unique utilisée pour créer des produits essentiels à l'organisme.

52

La voie des pentoses phosphates est une autre voie métabolique du glucose est présente essentiellement dans le cytosol des cellules des glandes mammaires, du tissu adipeux, du foie et du cortex surrénal.

- La voie des pentoses phosphates **ne produit ni ATP ni NADH**.
- La voie des pentoses phosphates existe chez tous les **eucaryotes et la quasi-totalité des bactéries**.
- La voie des pentoses phosphates est **indépendante de l'oxygène**.
  - La voie des pentoses phosphates se fait aussi bien en aérobiose qu'en anaérobiose, dans le cytoplasme.
- **La voie des pentoses phosphates** fournit:
  1. des **pentoses [5C]** [précurseur de la synthèse des nucléotides, des acides nucléiques et de coenzymes.]
  2. du **NADPH** [pour synthèse des acides gras et des stéroïdes et pour lutter contre l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène produites par la mitochondrie]
  3. des **fructoses [6C]** et
  4. des **trioses [3C]** réutilisés dans le métabolisme général.
  5. La production **d'érythrose-4-phosphate [4C]**, précurseur d'acides aminés aromatiques [phénylalanine, tyrosine et tryptophane].

53

La voie des pentoses phosphates

## Phase oxydative

- **La première étape est catalysée par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH).**
- Cette étape d'oxydation permet la production du **premier NADPH** et produit de la 6-phosphoglucono- $\delta$ -lactone. Cette lactone est ensuite hydrolysée par une lactonase pour donner du 6-phosphogluconate.
- Le 6-phosphogluconate [6PG] subit une décarboxylation oxydative catalysée par la 6-phosphogluconate déshydrogénase [6PGDH].
- Ceci produit un pentose phosphate, le **ribulose-5-phosphate** et génère une **seconde molécule de NADPH**.
- Le ribulose-5-phosphate (un cétose) subit ensuite une isomérisation catalysée par la phosphopentose isomérase qui donne le ribose-5-phosphate (un aldose), précurseur de la synthèse des nucléotides, ou une épimérisation catalysée par la "ribulose 5-phosphate-3-épimérase" qui mène au xylulose 5-phosphate.

54

### La voie des pentoses phosphates

**phase non-oxydative (réversible)** : Ce segment débute par une interconversion (isomérisation et épimérisation) des pentoses phosphates

- **si la cellule nécessite plus de NADPH que de ribose 5-phosphate**, le segment non oxydatif de **voie des pentoses phosphates** se poursuit par une série de trois réactions conduisant au glycéraldéhyde 3-phosphate et au fructose-6-phosphate, intermédiaires de la glycolyse.
- La ribulose 5-phosphate isomérase interconvertit le ribulose 5-phosphate et le ribose 5-phosphate par une réaction d'isomérisation (cétose/aldose) analogue à la transformation du glucose 6-phosphate en fructose 6-phosphate. La ribulose 5-phosphate épimérase interconvertit le ribulose 5-phosphate et le xylulose 5-phosphate par un changement de configuration de l'hydroxyle en C3. Il existe un équilibre entre les trois pentoses phosphates. La première et la troisième réactions sont catalysées par une transcétole (coenzyme : thiamine pyrophosphate) et la deuxième par une transaldolase (absence de coenzyme, formation d'une base de Schiff avec une lysine du site actif). Ces enzymes catalysent le transfert d'un groupement à deux carbones (transcétole) ou trois carbones (transaldolase) d'un cétose sur un aldose.
- **Le bilan du phase non-oxydative** revient à l'interconversion de trois pentoses phosphates en deux **fructose 6-phosphate** et un **glycéraldéhyde 3-phosphate**.
  - **glycéraldéhyde 3-phosphate** peuvent rejoindre la **glycolyse et/ou la néoglucogenèse** en fonction des besoins cellulaires.
- $3G6P + 6NADP^+ + 3H_2O \rightarrow 2F6P + G3P + 3CO_2 + 6NADPH + 6H^+$

55

### La voie des pentoses phosphates

**phase non-oxydative (réversible)** : Ce segment débute par une interconversion (isomérisation et épimérisation) des pentoses phosphates

- **si la cellule nécessite plus de NADPH que de ribose 5-phosphate**, le segment non oxydatif de **voie des pentoses phosphates** se poursuit par une série de trois réactions conduisant au glycéraldéhyde 3-phosphate et au fructose-6-phosphate, intermédiaires de la glycolyse.
- La ribulose 5-phosphate isomérase interconvertit le ribulose 5-phosphate et le ribose 5-phosphate par une réaction d'isomérisation (cétose/aldose) analogue à la transformation du glucose 6-phosphate en fructose 6-phosphate. La ribulose 5-phosphate épimérase interconvertit le ribulose 5-phosphate et le xylulose 5-phosphate par un changement de configuration de l'hydroxyle en C3. Il existe un équilibre entre les trois pentoses phosphates. La première et la troisième réactions sont catalysées par une transcétole (coenzyme : thiamine pyrophosphate) et la deuxième par une transaldolase (absence de coenzyme, formation d'une base de Schiff avec une lysine du site actif). Ces enzymes catalysent le transfert d'un groupement à deux carbones (transcétole) ou trois carbones (transaldolase) d'un cétose sur un aldose.
- **Le bilan du phase non-oxydative** revient à l'interconversion de trois pentoses phosphates en deux **fructose 6-phosphate** et un **glycéraldéhyde 3-phosphate**.
  - **glycéraldéhyde 3-phosphate** peuvent rejoindre la **glycolyse et/ou la néoglucogenèse** en fonction des besoins cellulaires.
- $3G6P + 6NADP^+ + 3H_2O \rightarrow 2F6P + G3P + 3CO_2 + 6NADPH + 6H^+$

56

### Phase non oxydative (réversible)

La voie des pentoses phosphates

- Cette phase forme **deux molécules de fructose-6-phosphate(F6P) et une molécule de glycéraldéhyde-3-phosphate (G3P)** à partir du ribose phosphate généré lors de la première phase.
  - Le F6P peut être utilisé pour reformer du G6P afin de recommencer la première phase oxydative.
- **Phase non oxydative** est catalysée par deux enzymes, **la transaldolase et la transcétolase**, qui agissent sur des sucres-phosphate (aldoses et cétose) à 3, 4, 5, 6 ou 7 carbones et catalysent des réactions de transfert d'un ou deux carbones, respectivement.

Elles ont comme substrats et produits :

- Le glycéraldéhyde-3-phosphate (triose)
  - L'érythrose-4-phosphate (tétrose)
  - Le ribose-5-phosphate et le xylulose-5-phosphate (pentoses)
  - Le fructose-6-phosphate (hexose)
  - Le sédoheptulose-7-phosphate (heptose)
- Ces différents sucres-phosphates sont utilisés dans diverses voies métaboliques : Le fructose et le glycéraldéhyde dans la glycolyse, l'érythrose dans la synthèse des acides aminés aromatiques, le ribose dans celle des nucléotides et le sédoheptulose dans celle du lipopolysaccharide de la paroi bactérienne.

57

### **CONDITION #1: la cellule nécessite à la fois du NADPH et du ribose 5-phosphate**

- Le segment oxydatif de la voie des pentoses phosphates produit deux NADPH et un ribulose 5-phosphate qui sera transformé en ribose 5-phosphate, principal produit carboné.

### **CONDITION #2: la cellule a besoin d'une plus grande quantité de ribose 5-phosphate que de NADPH**

- Le segment oxydatif est court-circuité, le glucose 6-phosphate va être transformé, par la voie de la glycolyse, en fructose 6-phosphate et glycéraldéhyde 3-phosphate. Ces intermédiaires seront transformés par la transaldolase et la transcétolase en ribose 5-phosphate. Deux fructose 6-phosphate et un glycéraldéhyde 3-phosphate produisant trois ribose 5-phosphate.

### **CONDITION #3 la cellule a besoin d'une plus grande quantité de NADPH que de ribose 5-phosphate**

- le segment oxydatif de la voie des pentoses phosphates forme du NADPH et du ribose 5-phosphate. Celui-ci sera transformé par la partie non oxydative en fructose 6-phosphate et glycéraldéhyde 3-phosphate. Ces intermédiaires redonneront du glucose 6-phosphate par la néoglucogenèse. Ainsi, l'équivalent d'un glucose 6-phosphate va être totalement oxydé en CO<sub>2</sub> avec libération concomitante de NADPH.

### **CONDITION #4: la cellule nécessite du NADPH de l'ATP mais pas de ribose 5-phosphate**

- Ce besoin simultané de NADPH et d'ATP implique que le ribose 5-phosphate, produit par le segment oxydatif, soit converti en fructose 6-phosphate et glycéraldéhyde 3-phosphate comme dans le mode 3. Par contre, ces métabolites suivront la voie glycolytique (et non la néoglucogenèse) et produiront du pyruvate et de l'ATP.

58

### Les érythrocyte utilisent la voie des pentoses phosphates pour créer du NADPH

- Les **érythrocyte** utilisent la voie des pentoses phosphates pour créer du **NADPH nécessaire à la formation du glutathion**
- **le glutathion à l'état réduit (GSH) est impliqué dans la diminution du stress oxydatif du globule rouge.**
- le glutathion est une petite protéine formée de trois acides aminés – la glycine, la cystéine et le glutamate. Le glutathion existe à **l'état réduit (GSH) et oxydé (GSSG).**
- **Le glutathion (GSH)** est présent dans la plupart des tissus, en particulier à des concentrations élevées dans le foie, et joue un rôle extrêmement important dans la protection des hépatocytes, des érythrocytes et d'autres cellules contre les lésions toxiques.
- A l'état réduit (**GSH**), le groupe thiol du résidu cystéinyle est **une source d'un équivalent réducteur.** Le disulfure de glutathion a l'état **oxydé (GSSG)** est ainsi généré.
- le glutathion à **l'état oxydé est converti à l'état réduit par le NADPH.** Cette conversion est catalysée par la **glutathion réductase**:
- **$\text{NADPH} + \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{GSH} + \text{NADP}^+ + \text{OH}^-$**
- Le glutathion à l'état réduit (GSH) protège les cellules en réduisant les espèces réactives de l'oxygène.

59

### Le favisme / déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase G6PD

- Le favisme ou déficit en G6PD [le déficit enzymatique le plus répandu dans le monde]
- Le déficit en G6PD bloque la première réaction d'oxydation de la voie des pentoses phosphates.
  - la sous-production de NADPH qui en résulte, **réduit fortement les capacités cellulaires à lutter contre le stress oxydant.**
- Le favisme se caractérisant par une destruction des globules rouges (hémolyse).
  - **Membrane d'érythrocyte est fragilisée, sera détruite ce qui provoquera une anémie par hémolyse.**
- Le favisme : l'ingestion de **fèves** qui contiennent plusieurs **substances oxydantes** (divicine, isouramil, et convicine) → la survenue des crises **d'hémolyse aiguë** chez les patients ayant un **déficit en G6PD.**
- Le **favisme** est transmis génétiquement sur le mode récessif, lié au **chromosome** **s** situe le gène G6PD produisant l'enzyme



60



### La voie d'Entner-Doudoroff

ou voie du 2-céto-3-désoxy-6-phosphogluconate (KDPG)

- La voie d'Entner-Doudoroff, ou voie du 2-céto-3-désoxy-6-phosphogluconate (KDPG), est, avec la glycolyse et la voie des pentoses phosphates, une des trois voies de **dégradation du glucose en pyruvate**.
- Voie du 2-céto-3-désoxygluconate ou voie d'Entner-Doudoroff possède des **étapes communes** à la fois avec la voie de **l'hexose monophosphate** et avec la **glycolyse**.
- La voie d'Entner-Doudoroff est spécifique aux bactéries.

**BILAN: 1 ATP + 1 NADH,H<sup>+</sup> +1 NADPH,H<sup>+</sup>**

**( glycolyse: 2 ATP & 2 NADH)**

COOH

CH<sub>2</sub>O-P

Déshydrase

COOH

C=O

H

CH<sub>2</sub>O-P

6-phosphogluconate

2-céto-3-désoxy-6-phosphogluconate

### La coexistence des voies Entner – Doudoroff [ED] (KDPG) et Embden – Meyerhof – Parnas [EMP] chez les bactéries

*Corynebacterium glutamicum* producteur d'éthanol

PGDH= phosphogluconate dehydrogenase / 6PG= phosphogluconate

**EMP pathway**

Glucose → G6P → F6P → FBP → DHAP ↔ GAP → PYR → Ethanol

Enzymes: G6PDH, PFK

**ED pathway**

G6P → 6PG → Ru5P → KDPG → PYR

Enzymes: G6PDH, 6PGDH, 6PGD, KDPGA

**PP pathway**

Ru5P → F6P

**Le favisme / déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase G6PD**

Les **érythrocyte** utilisent la **voie des pentoses phosphates** pour créer du **NADPH nécessaire à la formation du glutathion** le glutathion à **l'état réduit (GSH)** est impliqué dans la diminution du stress oxydatif du globule rouge.

C3 MTB FIGURES

31